

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) Publication number: 0 443 983 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 91810098.3

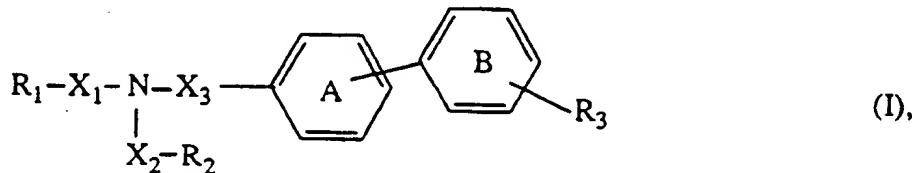
(51) Int. Cl.⁵: C07D 257/04, C07C 233/47,
C07C 231/00, C07D 233/64,
A61K 31/41, A61K 31/195

(22) Date of filing: 12.02.91

(30) Priority: 19.02.90 CH 518/90
05.07.90 CH 2234/90(72) Inventor: Bühlmayer, Peter, Dr.
Hangstrasse 18
CH-4144 Ariesheim (CH)
Inventor: Ostermayer, Franz, Dr.
Am Hang 5
CH-4125 Riehen (CH)
Inventor: Schmidlin, Tibur, Dr.
Friedensgasse 36
CH-4056 Basel (CH)(43) Date of publication of application:
28.08.91 Bulletin 91/35(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE(71) Applicant: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

(54) Acyl compounds.

(57) Verbindungen der Formel



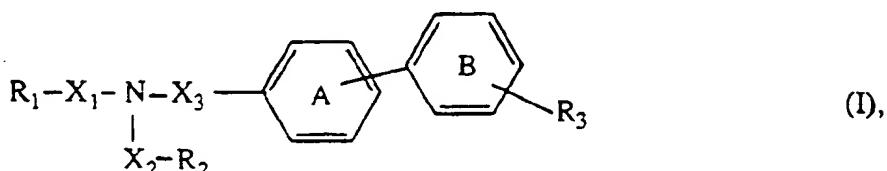
worin R₁ einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X₁ für CO, SO₂ oder -O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X₂ einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann; R₂ gegebenenfalls verestert oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, S(O)_m-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH₂ bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X₃ einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet; R₃ Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO₃H, PO₂H₂, PO₃H₂ oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig von inander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform, sind in an sich bekannter Weise herstellbar und können beispielweise als Azneimittelwirkstoffe verwendet werden.

EP 0 443 983 A1

ACYLVERBINDUNGEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel

5



10

worin R_1 einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X_1 für CO , SO_2 oder $-O-C(=O)-$, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann; R_2 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, $S(O)_m-R$, wobei m für 0, oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N -substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, die Verwendung dieser Verbindungen und pharmazeutische Präparate, enthaltend eine solche Verbindung I in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes.

Die Verbindungen I können als, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, Salze vorliegen. Weisen die Verbindungen I z. B. mindestens ein basisches Zentrum auf, können sie Säureadditionssalze bilden. Diese werden beispielsweise mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure, einer Phosphorsäure oder einer Halogenwasserstoffsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituierten C_1-C_4 -Alkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure, wie gegebenenfalls ungesättigten Dicarbonsäuren, z.B. Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Phthal- oder Terephthalsäure, wie Hydroxycarbonsäuren, z.B. Ascorbin-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein- oder Zitronensäure, wie Aminosäuren, z.B. Asparagin- oder Glutaminsäure, oder wie Benzoesäure, oder mit organischen Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituierten C_1-C_4 -Alkan- oder Aryl-sulfonsäuren, z.B. Methan- oder p -Toluolsulfonsäure, gebildet. Entsprechende Säureadditionssalze können auch mit einem gegebenenfalls zusätzlich vorhandenen basischen Zentrum gebildet werden. Ferner können die Verbindungen I mit mindestens einer aciden Gruppe (beispielsweise $COOH$ oder 5-Tetrazolyl) Salze mit Basen bilden. Geeignete Salze mit Basen sind beispielsweise Metallsalze, wie Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, oder Salze mit Ammoniak oder einem organischen Amin, wie Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Pyrrolidin, ein- oder Mono-, Di- oder Triniederalkylamin, z. B. Ethyl-, tert-Butyl-, Diethyl-, Diisopropyl-, Triethyl-, Tributyl- oder Dimethyl-propyl-amin, oder einem Mono-, Di- oder Trihydroxyniederalkylamin, z.B. Mono-, Di- oder Triethanolamin. Weiterhin können entsprechende innere Salze gebildet werden. Umfasst sind ferner für pharmazeutische Verwendungen nicht geeignete Salze, die beispielsweise für die Isolierung bzw. Reinigung von freien Verbindungen I oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen eingesetzt werden.

Ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist beispielsweise Niederalkyl, Niederalkenyl oder in zweiter Linie Niederalkinyl.

Ein durch Halogen oder Hydroxy substituierter aliphatischer Rest bedeutet beispielsweise Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl.

Ein cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest stellt insbesondere Cycloalkyl und in zweiter Linie Cycloalkenyl dar.

Als araliphatischer R st kommt insbesondere Phenylniederalkyl, ferner Phenylniederalkenyl oder -niederalkinyl in Frage.

Ein zweiwertiger Kohlenwasserstoffrest, der ein C-Atom eines aliphatischen Restes X_2 überbrückt, bedeutet beispielsweise C_2-C_6 -Alkylen, insbesondere C_4-C_5 -Alkylen.

Ein cycloaliphatischer Rest bedeutet beispielsweise einen gegebenenfalls ein- oder ferner mehrfach, z.B.

zweifach, z.B. durch gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, substituiertes Cycloalkyl bzw. in zweiter Linie Cycloalkenyl.

5 Ein aromatischer Rest bedeutet beispielsweise einen carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Rest, insb. sondere Phenyl oder insbesondere einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Stickstoff-, Sauerstoff- bzw. Schwefelatome, vorzugsweise ein, zwei, drei oder vier Stickstoffatome, ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, aufweist. Entsprechende 5-gliedrige Heteroarylreste sind z.B. monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza-, monooxa- oder monothia-cyclische Arylreste, wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl und Thienyl, während als entsprechende 6-gliedrige Reste insbesondere Pyridyl in Frage kommt. Entsprechende aromatische Reste sind gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert, beispielsweise durch gleiche oder verschiedene Reste, z.B. ausgewählt aus: Halogen, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, $S(O)_m$ -R und einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen ist sowie gegebenenfalls zusätzlich, z.B. durch gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, substituiert ist.

Ein zweiwertiger aliphatischer Kohlenwasserstoffrest (X_2) bedeutet beispielsweise Alkylen oder Alkyleniden.

Ein zweiwertiger cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest bedeutet beispielweise Cycloalkylen.

Verestertes Carboxy bedeutet beispielsweise Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich 20 von einem aliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest ableitet, wie Nederalkyl, Phenylniederalkyl, Nederalkenyl und in zweiter Linie Nederalkinyl, und der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen ist, wie Nederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl. Beispielhaft seien Nederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Nederalkenyloxy- und Nederalkoxyniederalkoxy-carbonyl genannt.

Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls durch 25 einen aliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert ist, insbesondere Niederalkylen oder Nederalkylenoxyniederalkylen, disubstituiert ist. Als Beispiele für entsprechend substituierte Aminogruppen seien Nederalkyl-, Nederalkenyl-, Nederalkinyl-, Phenylniederalkyl-, Phenylniederalkenyl-, 30 Phenylniederalkinyl-, Dinederalkyl-, N-Nederalkyl-N-phenylniederalkyl- und Diphenylniederalkylamino sowie Chinol-1-yl, Isochinol-2-yl, Nederalkylen- und Nederalkylenoxyniederalkylen-amino genannt.

Substituiertes Amino hat die im Zusammenhang mit substituiertem Carbamoyl angegebenen Bedeutungen und bedeutet weiterhin Acylamino, wie Nederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Nederalkansulfonyl- oder Benzolsulfonylamino.

35 Acetalisiertes Formyl stellt beispielsweise Dinederalkoxymethyl oder Oxynderalkylenoxymethylen dar.

Verethertes Hydroxy bedeutet z.B. mit einem aliphatischen Alkohol verethertes Hydroxy, insbesondere Nederalkoxy oder Nederalkenyloxy, und steht ebenso für einen Phenylniederalkoxy- oder Phenoxyrest.

In N-substituiertem Sulfamoyl hat die substituierte Aminogruppe die im Zusammenhang mit substituiertem Carbamoyl angegebenen Bedeutungen.

40 Ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der durch -O- unterbrochen ist, bedeutet insbesondere Nederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl, Nederalkylenoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl.

Vor- und nachstehend sind ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische und araliphatische Substituenten in erster Linie nicht über das C-Atom, von dem eine Mehrfachbindung ausgeht, mit einem aromatischen Rest verknüpft.

45 (Hetero-)Aromatische Reste sind insbesondere, sofern nicht abweichend definiert, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, insbesondere z.B. durch einen Substituenten ausgewählt aus Halogen, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, $S(O)_m$ -R und einen gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Hydroxy, substituierten Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen ist, substituiert.

50 Die Ringe A und B stellen in erster Linie ein 4-Biphenyl-, ferner 2- oder 3-Biphenylringsystem dar, wobei der Rest R_3 vorzugsweise in ortho-Position des Ringes B lokalisiert ist. Entsprechend sind die Ringe A und B gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert, beispielsweise durch gleiche oder verschiedene Reste z.B. ausgewählt aus: Halogen, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, $S(O)_m$ -R und einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen ist.

55 Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeindefinitionen haben, sofern nicht abweichend definiert, folgende Bedeutungen:

Der Ausdruck "Nieder" bedeutet, dass entsprechende Gruppen und Verbindungen jeweils insbesondere bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome enthalten.

5 Halogen ist insbesondere Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, und umfasst fern r Iod.

5 Alkanoyl ist beispielsweise Nied ralkanoyl und bedeutet insbesondere C₂-C₇-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl. Bevorzugt ist C₂-C₅-Alkanoyl.

5 Halogenalkylsulfamoyl bedeutet insbesondere Halogen-C₁-C₇-alkansulfamoyl und ist z.B. Trifluormethan-, Difluormethan-, 1,1,2-Trifluorethan- oder Heptafluorpropansulfamoyl. Bevorzugt ist Halogen-C₁-C₄-alkansulfamoyl.

10 Niederalkyl bedeutet insbesondere C₁-C₇-Alkyl, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, und umfasst ferner entsprechende Pentyl-, Hexyl- und Heptylreste. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkyl.

10 Niederalkenyl bedeutet insbesondere C₃-C₇-Alkenyl und ist z.B. 2-Propenyl oder 1-,2- oder 3-Butenyl. Bevorzugt ist C₃-C₅-Alkenyl.

15 Niederalkinyl ist insbesondere C₃-C₇-Alkinyl und bedeutet vorzugsweise Propargyl.

15 Halogenniederalkinyl bedeutet insbesondere Halogen-C₁-C₄-alkinyl, wie Trifluormethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl oder Chlorethyl.

15 Halogenniederalkenyl bedeutet insbesondere Halogen-C₃-C₅-alkenyl, wie 3-Chlorallyl.

15 Halogenniederalkinyl ist insbesondere Halogen-C₃-C₅-alkinyl, wie 3-Chlorpropargyl.

20 Hydroxyniederalkyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C₁-C₄-alkyl, wie Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl oder 3-Hydroxypropyl.

20 Hydroxyniederalkenyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C₃-C₅-alkenyl, wie 3-Hydroxyallyl.

20 Hydroxyniederalkinyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C₃-C₅-alkinyl, wie 3-Hydroxypropargyl.

25 Cycloalkyl ist insbesondere C₃-C₇-Cycloalkyl und bedeutet z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Bevorzugt ist Cyclopentyl und Cyclohexyl.

25 Cycloalkenyl ist insbesondere C₃-C₇-Cycloalkenyl und bedeutet vorzugsweise Cyclopent-2-, -3-enyl, Cyclohex-2- und -3-en-yl.

30 Phenyniederalkyl ist insbesondere Phenyl-C₁-C₄-alkyl und bedeutet vorzugsweise Benzyl, 1- und 2-Phenethyl, während Phenyniederalkenyl und Phenyniederalkinyl insbesondere Phenyl-C₃-C₅-alkenyl und -alkinyl bedeuten, insbesondere 3-Phenylallyl und 3-Phenylpropargyl.

30 Pyrrolyl ist z.B. 2- oder 3-Pyrrolyl. Pyrazolyl ist 3- oder 4-Pyrazolyl. Imidazolyl ist 2- oder 4-Imidazolyl. Triazolyl ist z.B. 1,3,5-1H-Triazol-2-yl oder 1,3,4-Triazol-2-yl. Tetrazolyl ist z.B. 1,2,3,4-Tetrazol-5-yl, Furyl ist 2- oder 3-Furyl und Thienyl ist 2- oder 3-Thienyl, während als Pyridyl 2-, 3- und 4-Pyridyl in Frage kommt.

35 Alkylen bedeutet insbesondere C₁-C₁₀-Alkylen oder Niederalkylen, wie C₁-C₇-Alkylen, und ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet insbesondere Methylen, Ethylen, Propylen und Butylen sowie 1,2-Propylen, 2-Methyl- 1,3-propylen und 2,2-Dimethyl-1,3-propylen. Bevorzugt ist C₁-C₅-Alkylen.

35 Alkyldien bedeutet insbesondere C₂-C₁₀-Alkyldien, wie Ethyldien, 1,1- oder 2,2-Propyldien, ferner 1,1- oder 2,2-Butyldien oder 1,1-, 2,2- oder 3,3-Pentyldien. Bevorzugt ist C₂-C₅-Alkyldien.

40 Cycloalkylen ist insbesondere C₃-C₇-Cycloalkylen und bedeutet z.B. 1,2-Cyclopropylen, 1,2- oder 1,3-Cyclobutyl, 1,2-, 1,3-Cyclopentylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexylen und 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cycloheptylen. Bevorzugt ist 1,3-Cyclopentylen und 1,4-Cyclohexylen.

40 Niederalkoxy bedeutet insbesondere C₁-C₇-Alkoxy und ist z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sek.-Butyloxy, tert.-Butyloxy und umfasst ferner entsprechende Pentyloxy-, Hexyloxy- und Heptyloxyreste. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkoxy.

45 Niederalkoxyniederalkyl bedeutet insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Methoxy-ethyl, 2-Ethoxy-ethyl, 2-n-Propyloxy-ethyl oder Ethoxymethyl.

45 Niederalkoxyniederalkenyl bzw. -niederalkinyl bedeutet insbesondere C₁-C₅-Alkoxy-C₃-C₅-alkenyl bzw. -alkinyl.

50 Niederalkoxycarbonyl bedeutet insbesondere C₂-C₈-Alkoxy carbonyl und ist z.B. Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy- oder Pivaloxy-carbonyl. Bevorzugt ist C₂-C₅-Alkoxy carbonyl.

50 Phenyniederalkoxycarbonyl bedeutet insbesondere Phenyl-C₁-C₄-alkoxy-carbonyl und ist z.B. Benzyloxy-, 1- oder 2-Phenylethoxy-, 3-Phenylpropyloxy- oder 4-Phenylbutyloxy-carbonyl. Bevorzugt ist Benzyloxycarbonyl.

55 Niederalkenyloxy carbonyl bedeutet insbesondere C₃-C₅-Alkenyloxy-carbonyl, vorzugsweise Allyloxycarbonyl, während Niederalkinyloxy carbonyl insbesondere C₃-C₅-Alkinyloxy-carbonyl, wie Propargyloxycarbonyl, bed utet.

55 Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl bedeutet insbes ndere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxycarbonyl, vorzugsweise Ethoxy-ethoxycarbonyl, Methoxyeth ycarbonyl und Isopropoxy-ethoxycarbonyl.

55 Niederalkylenoxyni deralkylen bedeutet insbes oder C₁-C₄-Alkyleneoxy-C₂-C₄-alkylen, v rzugsweis Ethylenoxyethylen.

Niederalkylamino bedeutet insbesondere C₁-C₇-Alkylamino und ist z.B. Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- und Iso-propyl-amino. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkylamino.

5 Niederalkenylamino bedeutet vorzugsweise C₃-C₅-Alkylamino, wie Allyl- und Methallylamino.

Niederalkinylamino bedeutet vorzugsw. ist C₃-C₅-Alkinylamino, wie Propargylamino.

Phenylniederalkylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C₁-C₄-alkylamino, insbesondere Benzyl-, 1- und 2-Phenylethylamino.

Phenylniederalkenylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C₃-C₅-alkenyl-amino, insbesondere 3-Phenylallylamino und 3-Phenylmethallylamino.

10 Phenylniederalkinylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C₃-C₅-alkinylamino, insbesondere 3-Phenylpropargylamino.

Diniederalkylamino bedeutet insbesondere Di-C₁-C₄-alkylamino, wie Dimethyl-, Diethyl-, Di-n-propyl-, Methyl-propyl-, Methyl-ethyl-, Methyl-butyl-amino und Dibutylamino.

15 N-Niederalkyl-N-phenylniederalkylamino bedeutet insbesondere N-C₁-C₄-Alkyl-N-phenyl-C₁-C₄-alkylamino, vorzugsweise Methyl-benzyl-amino und Ethyl-benzyl-amino.

Diphenylniederalkylamino bedeutet insbesondere Di-phenyl-C₁-C₄-alkyl-amino, vorzugsweise Dibenzylamino.

Niederalkylenamino bedeutet insbesondere C₂-C₆-Alkylenamino, vorzugsweise Pyrrolidin-1-yl oder Piperidin-1-yl.

20 Niederalkylenoxyniederalkylenamino bedeutet insbesondere C₂-C₃-Alkylenoxy-C₂-C₃-alkylenamino, insbesondere Morpholino.

Niederalkanoylamino bedeutet insbesondere C₁-C₅-Alkanoylamino, wie Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- oder Pivaloylamino. Bevorzugt ist C₂-C₅-Alkanoylamino.

25 Phenylniederalkanoylamino bedeutet insbesondere Phenyl-C₂-C₅-alkanoylamino, wie Phenylacetyl- oder Phenylpropionylamino.

Niederalkansulfonylamino bedeutet insbesondere C₁-C₇-Alkansulfonylamino, wie Methan-, Ethan-, Propan- oder Butansulfonylamino. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkansulfonylamino.

Niederalkenyloxy bedeutet insbesondere C₃-C₇-Alkenyloxy und ist z.B. Allyloxy oder But-2-en- oder But-3-enyloxy. Bevorzugt ist C₃-C₆-Alkenyloxy.

30 Phenylniederalkoxy bedeutet insbesondere Phenyl-C₁-C₄-alkoxy, wie Benzyloxy, 1- oder 2-Phenylethoxy, 3-Phenylpropoxy oder 4-Phenylbutyloxy.

Niederalkenyloxyniederalkyl bedeutet insbesondere C₃-C₅-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Allyloxy thyl, und Niederalkenyloxyniederalkenyl bzw. -niederalkinyl bedeutet insbesondere C₃-C₅-Alkenyloxy-C₃-C₅-alkenyl bzw. -alkinyl.

35 Ausgedehnte pharmakologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Verbindungen I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze z. B. ausgeprägte Angiotensin-II-antagonisierende Eigenschaften aufw. isen. Bekanntlich hat Angiotensin-II starke vasokonstriktorische Eigenschaften und stimuliert ausserdem die Aldosteronsekretion und bewirkt somit eine deutliche Natrium/Wasser-Retention. Die Folge der Angiotensin-II-Aktivität manifestiert sich unter anderem in einer Erhöhung des Blutdrucks. Die Bedeutung von Angiotensin-II-Antagonisten besteht darin, durch kompetitive Hemmung der Bindung von Angiotensin-II an die Rezeptoren die durch Angiotensin-II bewirkten vasokonstriktorischen und die Aldosteronsekretion-stimulierenden Effekte zu unterdrücken.

40 Die Angiotensin-II-antagonisierenden Eigenschaften der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze können im Angiotensin-II-Bindungstest erfasst werden. Dabei werden glatte Muskelzellen der Ratte aus homogenisierter Rattenaorta verwendet. Das feste Zentrifugat wird in 50 mM Tris-Puffer (pH 7.4) unter Einsatz von Peptidaseinhibitoren suspendiert. Die Proben werden 60 Minuten bei 25°C mit 125I-Angiotensin-II (0,175 nM) und einer variierenden Konzentration an Angiotensin-II oder an Testsubstanz inkubiert. Die Inkubation wird dann durch Zugabe von mit eiskaltem Phosphat gepuffertem Kochsalz beendet und 45 es wird durch Whatman GF/F Filter filtriert. Die Filter werden mit einem Gamma-Zähler gezählt. Aus der Dosis-Wirkungs-Kurve werden die IC₅₀-Werte bestimmt. Für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze werden IC₅₀-Werte ab etwa 10 nM ermittelt.

50 Zur Bestimmung der Angiotensin-II induzierten Vasokonstriktion können Untersuchungen an dem isolierten Kaninchen-Aortaring herangezogen werden. Hierzu werden von jeder Brust Aortaring präpariert und zwischen 2 parallelen Klammern bei einer anfänglich bestehenden Spannung von 2 g fixiert. Anschliessend werden die Ringe bei 37°C in 20 ml eines Gewebebades getaucht und mit einem Gemisch aus 95 % O₂ und 5 % CO₂ begast. Die isometrischen Reaktionen werden gemessen. In 20-minütigen Intervallen werden die Ringe abwechselnd mit 10 nM Angiotensin-II (Hypertensin-CIBA) und 5 nM Noradrenalinchlorid stimuliert. Anschliessend werden die Ringe mit ausgewählten Konzentrationen der Testsubstanzen vor der Behandlung mit den Agonisten inkubiert. Die Daten werden mit einem Buxco Digitalcomputer analysiert. Die Konzentrationen

nen, die eine 50%-ige Hemmung der Anfangskontrollwerte bewirken, werden als IC_{50} -Werte angegeben. Für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze werden IC_{50} -Werte ab etwa 5 nM bestimmt.

Dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze durch Angiotensin-II induzierten Bluthochdruck reduzieren können, kann im Testmodell der normotensiven, narkotisierten Ratte verifiziert werden. Nach Kalibration der Präparationen mit jeweils 0,9 % NaCl (1 ml/kg i.v.), Noradrenalin (1 μ g/kg i.v.) bzw. Angiotensin-II (0,3 μ g/kg i.v.) werden steigende Dosen (3-6) der Testsubstanz durch Bolusinjektion intravenös injiziert, worauf nach jeder Dosis in 5 Minuten-Intervallen Angiotensin-II bzw. Noradrenalin appliziert wird. Der Blutdruck wird direkt in der Halsschlagader gemessen und mit einem on-line Datenerfassungssystem aufgezeichnet (Buxco). Die Spezifität des Angiotensin-II-Antagonismus wird angezeigt durch die selektive Hemmung des von Angiotensin-II, nicht aber des durch Noradrenalin hervorgerufenen Druckeffektes. In diesem Testmodell zeigen die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze ab einer Dosis von etwa 0,3 mg/kg i.v. einen hemmenden Effekt.

Auch im Testmodell der renalen hypertensiven Ratte kann die antihypertensive Aktivität der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze manifestiert werden. Bei männlichen Ratten wird durch Verengung einer renalen Arterie gemäss der Goldblatt-Methode Bluthochdruck erzeugt. Den Ratten werden mittels einer Magensonde Dosen der Testsubstanz verabreicht. Kontrolltiere erhalten ein äquivalentes Volumen an Lösungsmittel. Blutdruck und Herzschlag werden indirekt an wachen Tieren nach der Schwanzklemm-Methode von Gerold et al. [Helv. Physiol. Acta 24 (1966), 58] vor Verabreichung der Testsubstanz bzw. des Lösungsmittels sowie während des Verlaufs der Experimente in Intervallen gemessen. Der ausgeprägte antihypertensive Effekt kann ab einer Dosis von etwa 30 mg/kg p.o. nachgewiesen werden.

Dementsprechend können die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze z.B. als Wirkstoffe in Antihypertensiva verwendet werden, welche z.B. zur Behandlung von Bluthochdruck sowie von Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Ein Erfindungsgegenstand ist somit die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln und zur therapeutischen Behandlung von Bluthochdruck sowie von Herzinsuffizienz. Bei der Herstellung der Arzneimittel ist auch die gewerbsmässige Herrichtung der Wirksubstanzen eingeschlossen.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R_1 einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann; R_2 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, $S(O)_m-R$, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R_1 einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R_2 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, $S(O)_m-R$, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3-CH_2 bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind.

Die Erfindung b trifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Halogeniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 Alkylen oder Alkyldien bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxynie-

5 deralkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogrupp gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkyl noxynderalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen; R₂ Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, 10 Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylenoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, S(O)_m-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder PO_nH₂ bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X₃-CH₂- bedeutet; R₃ Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO₃H, PO₂H₂, PO₃H₂ oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylenoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Niederalkylenoxynderalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl.

15 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X₂ Alkylen oder Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkyliden durch C₂-C₆-Alkylen überbrückt sein kann und wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen, oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen bedeutet; X₃ Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet; und die Variablen X₁, R₁, R₂, R₃ die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

20 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R₁ Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3-bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X₁ für CO, SO₂ oder -O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X₂ C₁-C₁₀-Alkylen oder C₁-C₇-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R₂ Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkylenoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkylen, das gegebenenfalls an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem Benzolring kondensiert ist, oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkyl n- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, S(O)_m-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH₂ bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X₃ Methylen ist; R₃ Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO₃H, PO₂H₂, PO₃H₂ oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; (hetero-)aro-

matische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl.

5 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R, Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenyl-niederalkyl bedeutet; X₁ für CO oder SO₂ steht; X₂ C₁-C₁₀-Alkyl in der C₁-C₇-Alkylen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R₂ Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, 15 Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, 20 Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, S(O)_m-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH₂ bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X₃ Methylen ist; R₃ Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO₃H, 25 PO₂H₂, PO₃H₂ oder Halogenniederalkylsulfonyl bedeutet; (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl.

30 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X₂ C₁-C₁₀-Alkylen oder C₁-C₇-Alkylen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenyl-niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkylen durch C₂-C₆-Alkylen überbrückt sein kann, oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen bedeutet; X₃ Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet und die Variablen X₁, R₁, R₂, R₃ die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

35 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Variablen R₁, X₁, R₃ die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; X₂ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet und R₂ Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Amino, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Niederalkansulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy bedeutet; X₃-CH₂- bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl substituiert sind.

40 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X₂ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkylen durch C₂-C₆-Alkylen überbrückt sein kann, oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen bedeutet; und die Variablen X₁, X₃, R₁, R₂, R₃ die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

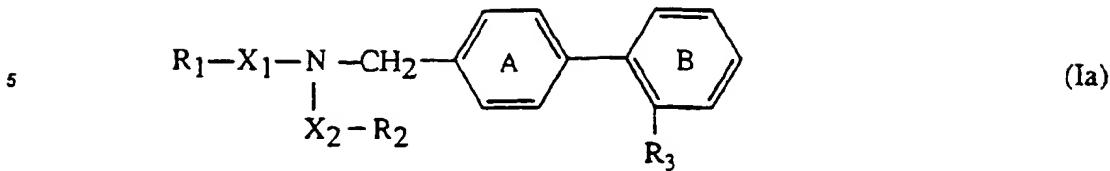
45 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X₂ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkylen durch C₂-C₆-Alkylen überbrückt sein kann, oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen bedeutet; und die Variablen X₁, X₃, R₁, R₂, R₃ die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

50 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X₂ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkylen durch C₂-C₆-Alkylen überbrückt sein kann, oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen bedeutet; und die Variablen X₁, X₃, R₁, R₂, R₃ die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

55 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X₂ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkylen durch C₂-C₆-Alkylen überbrückt sein kann, oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen bedeutet; und die Variablen X₁, X₃, R₁, R₂, R₃ die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X₂ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkylen durch C₂-C₆-Alkylen überbrückt sein kann, oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen bedeutet; und die Variablen X₁, X₃, R₁, R₂, R₃ die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

55

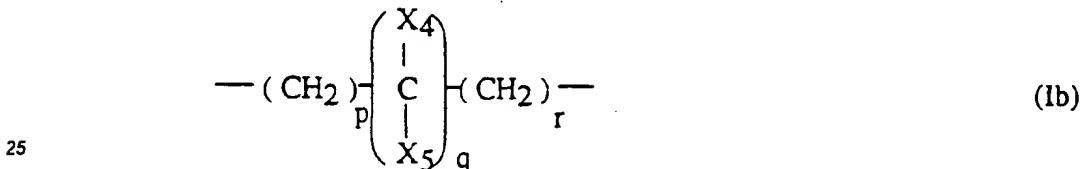


10 und ihre Salze, worin die Variablen R₁, X₁, X₂, R₂ und R₃ die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutung n haben und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin X₂ gegebenenfalls durch Hydroxy oder 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkylen durch C₂-C₆-Alkylen, insbesondere C₄-C₅-Alkylen, überbrückt sein kann, oder worin X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen bedeutet, und die Variablen R₁, X₁, R₂ und R₃ die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

15 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin X₂ für die Gruppe der Formel

20



steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X₄ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet und X₅ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R₂ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R₁, X₁ und R₃ die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschließlich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

30 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X₄ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet und X₅ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; oder X₄ und X₆ gemeinsam für C₂-C₆-Alkylen, insbesondere C₄-C₅-Alkylen, stehen, oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen, insbesondere C₅-C₆-Cycloalkylen, bedeutet; R₂ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R₁, X₁ und R₃ die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschließlich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

35 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R₁ Niederalkyl, insbesondere C₃-C₅-Alkyl, oder Niederalkenyl, insbesondere C₃-C₅-Alkenyl, bedeutet; X₁ für CO oder ferner SO₂ steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X₄ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl, oder Phenyl bedeutet; X₅ Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C₁-C₄-Alkyl, bedeutet oder X₄ und X₆ gemeinsam für C₂-C₆-Alkylen, wie C₄-C₅-Alkylen, bedeuten, oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen, wie C₅-C₆-Cycloalkylen, wie 1,4-Cyclohexen, bedeutet; R₂ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie C₂-C₅-Alkoxy carbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C₁-C₄-alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₅-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C₁-C₄-Alkoxy, bedeutet; R₃ Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschließlich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

40 Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R₁ Niederalkyl, insbesondere C₃-C₅-Alkyl, oder Niederalkenyl, insbesondere C₃-C₅-Alkenyl, bedeutet; X₁ für CO oder ferner SO₂

steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere C_1 - C_4 -Alkyl, oder Phenyl bedeutet; X_5 Wasserstoff oder Nitroalkyl, wie C_1 - C_4 -Alkyl, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie C_2 - C_5 -Alkoxy carbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl- C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C_1 - C_4 -Alkoxy- C_2 - C_5 -alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C_1 - C_4 -Alkoxy, bedeutet; R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschließlich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R, Niederalkyl, insbesondere C_3 - C_5 -Alkyl, oder ferner Niederalkenyl, insbesondere C_3 - C_5 -Alkenyl, bedeutet; X, für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 1-8 und q sowie r für 0 stehen; R_2 Hydroxy, Niederalkoxy, wie C_1 - C_4 -Alkoxy, Phenylniederalkoxy, wie Phenyl- C_1 - C_4 -alkoxy, Phenoxy, Niederalkanoylamino, wie C_1 - C_4 -Alkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino, wie Phenyl- C_1 - C_4 -alkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, wie C_1 - C_4 -Alkansulfonylamino, bedeutet; R_3 Carboxy oder in erster Linie 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschließlich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 , C_3 - C_5 -Alkyl oder in zweiter Linie C_3 - C_5 -Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO, ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r unabhängig voneinander für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, Hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Hydroxymethyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Cyclohexylmethyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Benzyl, oder Imidazolyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Imidazol-4-yl-methyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy oder C_2 - C_5 -Alkoxy carbonyl, ferner Phenyl- C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl, wie Benzyloxycarbonyl, bedeutet; R_3 Carboxy oder insbesondere 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 , C_3 - C_5 -Alkyl oder in zweiter Linie C_3 - C_5 -Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO, ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r jeweils für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, Hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, wie Hydroxymethyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Cyclohexylmethyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Benzyl, oder Imidazolyl- C_1 - C_4 -alkyl, wie Imidazol-4-yl-methyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff bedeutet; R_2 Carboxy oder C_2 - C_5 -Alkoxy carbonyl, ferner Phenyl- C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl, wie Benzyloxycarbonyl, bedeutet; R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 , C_3 - C_5 -Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der q und r für 0 und p für 1 bis 3, insbesondere 2, stehen, oder in der p und q für 1 und r für 0 stehen; X_4 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, bedeutet; R_2 Carboxy, C_2 - C_5 -Alkoxy carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet; R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 , C_3 - C_5 -Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X_4 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, bedeutet oder X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen oder Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy, C_2 - C_5 -Alkoxy carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet; R_3 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 , C_3 - C_5 -Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p 0 oder 1 und r für 0 und q für 1 stehen; X_4 und X_5 gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R_2 Carboxy oder C_2 - C_5 -Alkoxy carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet; R_3 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin R_1 , C_3 - C_5 -Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet; X_1 für CO steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, bedeutet; X_5 Wasserstoff bedeutet; R_2 Carboxy, C_2 - C_5 -Alkoxy carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet; R_3 5-Tetrazolyl bedeutet.

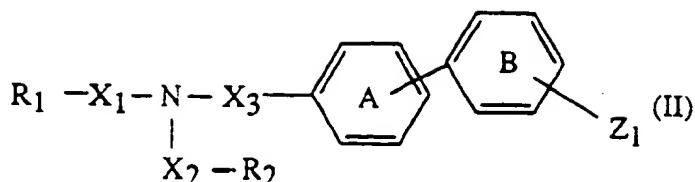
Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen aufgeführten neuen Verbindungen sowie die dort beschrieben Herstellungswissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze erfolgt in an sich bekannter Weise und ist z.B. dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel

5

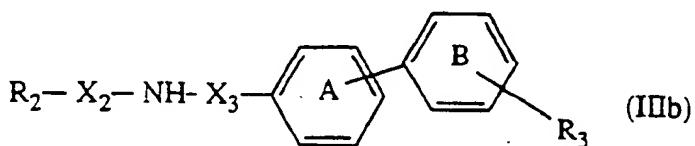
10



15

oder einem Salz davon, worin Z_1 einen in R_3 überführbaren Rest bedeutet, Z_1 in R_3 überführt oder
b) eine Verbindung der Formel R_1-X_1OH (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit
einer Verbindung der Formel

20



25

oder einem Salz davon umsetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäß oder auf andere Weise
erhältliche Verbindung I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrens-
gemäß erhältliches Gemisch von Isomeren auf trennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine ver-
fahrensgemäß erhältliche freie Verbindung I in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz einer
Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes Salz überführt.

30

Salze von Ausgangsmaterialien, die mindestens ein basisches Zentrum aufweisen, beispielsweise der For-
mel IIIb, sind entsprechende Säureadditionssalze, während Salze von Ausgangsstoffen, die eine acide Gruppe
aufweisen, beispielsweise der Formel (IIIa), als Salze mit Basen vorliegen, jeweils wie in Zusammenhang mit
entsprechenden Salzen der Formel I vorstehend aufgeführt.

35

In die Variable R_3 überführbare Reste Z_1 stellen beispielsweise Cyano, Mercapto, Halogen, die Gruppe $-N_2^+A^-$, in der A^- ein von einer Säure abgeleitetes Anion bedeutet, Amino sowie von $COOH$, SO_3H , PO_3H_2 oder
 PO_2H_2 verschiedene funktionell abgewandelte Formen sowie N-geschütztes 5-Tetrazolyl.

40

Reaktionsfähige Derivate von Verbindungen der Formel IIIa sind beispielsweise davon abgeleitete akti-
vierte Ester oder reaktionsfähige Anhydride, ferner reaktionsfähige cyclische Amide.

45

Die vor- und nachstehend in den Varianten beschriebenen Umsetzungen werden in an sich bekannt r
Weise durchgeführt, z.B. in Ab- oder üblicherweise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdün-
nungsmittels oder eines Gemisches derselben, wobei man je nach Bedarf unter Kühlen, bei Raumtemperatur
oder unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa $-80^\circ C$ bis zur Siedetemperatur des Reak-
tionsmediums, vorzugsweise von etwa -10° bis etwa $+200^\circ C$, und, falls erforderlich, in einem geschlossen n
Gefäß, unter Druck, in einer Inertgasatmosphäre und/oder unter wasserfreien Bedingungen arbeitet.

Verfahrensvariante a):

50

In 5-Tetrazolyl R_3 überführbare Reste Z_1 sind beispielsweise Cyano oder geschütztes 5-Tetrazolyl.

55

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_3 5-Tetrazolyl bedeutet, geht man beispielsweise
von Ausgangsmaterial der Formel II aus, worin Z_1 Cyano bedeutet, und setzt dieses mit einem Azid, wie HN_3
oder insbesondere einem Salz, wie Alkalimetallsalz, davon oder mit einem Organozinnazid, wie Tri(nieder)al-
kyl- oder Triarylzinnazid, um. Bevorzugte Azide sind beispielsweise Natrium- und Kaliumazid sowie Tri-C₁-C₄-
alkyl-, z.B. Triethyl- oder Tributylzinnazid, und Triphenylzinnazid. Bevorzugt wird die Tetrazol-5-yl-Bildung mit
solchen Verbindungen der Formel II durchgeführt, worin R_2 von Carboxy verschieden ist.

60

Als Schutzgruppen von geschütztem 5-Tetrazolyl kommen die üblicherweise in der Tetrazolchemie ver-
wendeten Schutzgruppen in Frage, insbesonder Triphenylmethyl, gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substi-
tuierter Benzyl, wie 4-Nitrobenzyl, Niederalkoxymethyl, wie Methoxy- und Ethoxymethyl, Niederalkylthio-
methyl, wie Methylthiomethyl, Silyl, wie Triisopropylsilyl, z.B. Dimethyl-tert-butyl- und Triisopropyl-silyl, sowie
2-Cyanoethyl, ferner Niederalkoxyniederalkoxymethyl, wie 2-Methoxyethoxymethyl, Benzyloxymethyl sowie
Phenacyl.

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt in Anlehnung an bekannte Methoden, beispielsweise wie in J.
Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience (1980) beschrieben. So wird z.B. die Tri-

phenylmethylgruppe üblicherweise durch Hydrolyse, insbesondere in Gegenwart einer Säure, oder Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, 4-Nitrobenzyl z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, Methoxy- oder Ethoxymethyl z.B. durch Behandeln mit einem Triniederalkyl-, wie Triethyl- oder Tributyl-zinn-bromid, Methylthiomethyl z.B. durch Behandeln mit Trifluoressigsäure, Silyreste z.B. durch Behandeln mit Fluoriden, wie Tetraniederalkylammoniumfluoriden, z.B. Tetrabutylammoniumfluorid, oder Alkalimetallfluoriden, z.B. Natriumfluorid, oder 2-Cyanoethyl z.B. durch Hydrolyse, beispielsweise mit Natronlauge, 2-Methoxyethoxymethyl z.B. durch Hydrolyse, z.B. mit Salzsäure, Benzyloxymethyl und Phenacyl z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators abgespalten.

Ein in $R_3 = SO_3H$ überführbarer Rest ist beispielsweise die Mercaptogruppe. Eine solche Gruppe aufweisende Ausgangsverbindungen der Formel II werden beispielsweise durch an sich bekannte Oxidationsverfahren zu solchen Verbindungen der Formel I oxidiert, worin $R_3 = SO_3H$ ist. Als Oxidationsmittel kommen beispielsweise anorganische Persäuren, wie Persäuren von Mineralsäuren, z.B. Periodsäure oder Perschweifelsäure, organische Persäuren, wie entsprechende Percarbon- oder Persulfonsäuren, z.B. Perameisen-, Peressig-, Trifluorperessig- bzw. Perbenzoësäure oder *p*-Toluolpersulfonsäure, oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, z.B. Gemisch aus Wasserstoffperoxid mit Essigsäure, in Betracht.

Häufig führt man die Oxidation in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durch, wobei als Katalysatoren geeignete Säuren, wie gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z.B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Übergangsmetallocide, wie Oxide von Elementen der VII. Nebengruppe, z.B. Vanadium-, Molybdän- oder Wolframoxid, zu nennen sind. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50° bis etwa +100°C, durchgeführt.

Unter einer in $R_3 = PO_3H_2$ überführbaren Gruppe ist beispielsweise eine Gruppe $N_2^+ A^-$ zu verstehen, wobei A^- für ein Anion einer Säure, wie Mineralsäure, steht. Derartige Diazoniumverbindungen werden beispielsweise in an sich bekannter Weise mit einem P(III)-Halogenid, wie PCl_3 oder PBr_3 , umgesetzt und hydrolytisch aufgearbeitet, wobei solche Verbindungen der Formel I erhältlich sind, worin $R_3 = PO_3H_2$ ist.

Als in Halogenalkylsulphamoyl R_3 überführbarer Rest Z_1 kommt beispielsweise primäres Amino in Frage. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_3 Halogenalkylsulphamoyl bedeutet, setzt man beispielsweise entsprechende Aniline mit einer üblicherweise reaktionsfähig veresterten Halogenalkylsulfonsäure um, wobei gegebenenfalls in Gegenwart einer Base gearbeitet wird. Als bevorzugte reaktionsfähig veresterte Halogensulfonsäure kommt das entsprechende Halogenid, wie Chlorid oder Bromid, in Frage.

Ein in $R_3 = COOH$ überführbarer Rest Z_1 steht beispielsweise für funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Cyano, verestertes oder amidiertes Carboxy, Hydroxymethyl oder Formyl.

Verestertes Carboxy ist beispielsweise mit einem gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy. Ein aliphatischer Alkohol ist beispielsweise ein Niederalkanol, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol, sec- oder tert.-Butanol, während als cycloaliphatischer Alkohol beispielsweise ein 3- bis 8-gliedriges Cycloalkanol, wie Cyclopentanol, -hexanol oder -heptanol, in Frage kommt. Ein aromatischer Alkohol ist beispielsweise ein Phenol oder heterocyclischer Alkohol, welche jeweils gegebenenfalls substituiert sein können, insbesondere Hydroxypyridin, z.B. 2-, 3- oder 4-Hydroxypyridin. Carboxy kann ebenfalls mit einem silylierten Alkohol verestert sein und bedeutet insbesondere Tri-(C₁-C₄-)-alkylsilyl-(C₁-C₄-)alkoxy-carbonyl, insbesondere Trimethylsilylethoxycarbonyl.

Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamoyl, durch Hydroxy, Amino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl monosubstituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch 4- bis 7-gliedriges Alkylen bzw. 3-Aza-, 3-Niederalkylaza-, 3-Oxo- oder 3-Thiaalkylen disubstituiertes Carbamoyl. Als Beispiele sind Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, wie N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl-, N,N-Diethyl- oder N,N-Dipropylcarbamoyl, Pyrrolidino- oder Piperidinocarbonyl, Morpholino-, Piperazino- bzw. 4-Methylpiperazino- sowie Thiomorpholinocarbonyl, Anilinocarbonyl oder durch Niederalkyl-, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Anilinocarbonyl zu nennen.

Bevorzugtes funktionell abgewandeltes Carboxy ist beispielsweise Niederalkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Tri-(C₁-C₄-)-alkylsilyl-(C₁-C₄-)alkoxy-carbonyl, insbesondere Trimethylsilylethoxycarbonyl, oder Cyano. Verbindungen der Formel I, worin R_3 Carboxy ist, können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel II, worin Z_1 funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet, in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Hydrolyse, insbesondere in Gegenwart einer Base, im Falle von entsprechenden Tri-(C₁-C₄-)-alkylsilyl-(C₁-C₄-)alkoxy-carbonylderivaten z.B. durch Behandeln mit einem Ammoniumfluorid, wie Tetraniederalkylammonium-, z.B. Tetra-n-butyl-ammonium-fluorid, oder im Falle von Benzyloxycarbonylderivaten durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, bzw. ausgehend von solchen Verbindungen der Formel II, worin Z_1 Hydroxymethyl oder Formyl bedeutet, unter Verwendung üblicher Oxidationsmittel, durch Oxidation hergestellt werden.

Die Oxidation erfolgt beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie einer Niederalkancarbonsäure z.B. Essigsäure, einem Keton, z.B. Aceton, einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran, einem heterocyclischen Aroma-

ten, z.B. Pyridin, oder Wasser oder einem Gemisch davon, erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. von etwa 0° bis etwa 150°C. Als Oxidationsmittel kommen beispielsweise oxidierende Übergangsmetallverbindungen, insb. sondere solche mit Elementen der I., VI., oder VIII. Nebengruppe, in Frage. Als Beispiele seien genannt: Silberverbindungen, wie Silbernitrat, -oxid oder -picolinat, Chromverbindungen, wie Chromtrioxid oder Kaliumdichromat, Manganverbindungen, wie Kaliumpermanganat, Tetrabutylammonium- oder Benzyl(triethyl)ammoniumpermanganat. Weitere Oxidationsmittel sind beispielsweise geeignete Verbindungen mit Elementen der 4. Hauptgruppe, wie Bleidioxid, oder Halogen-Sauerstoff-Verbindungen, wie Natriumiodat oder Kaliumperiodat.

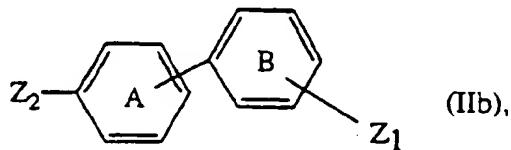
So wird beispielsweise Hydroxymethyl und Formyl zu Carboxy R₃ oxidiert.

Vorzugsweise eignet sich diese Variante zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel I, worin die Variablen Bedeutungen haben, die von ungesättigten Resten verschieden sind.

Als Basen kommen beispielsweise Alkalimetall-hydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -trifluoromethylide, -dinitroalkylamide, -aminoalkylamide oder -niederalkylsilylamide, Naphthalinamine, Niederalkylamine, basische Heterocyclen, Ammoniumhydroxide, sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielhaft seien Natriumhydroxid, -hydrid, -amid, Natriummethylat, -ethylat, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithium-trifluoromethylid, -diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid, -bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethylaminonaphthalin, Di- oder Triethylamin, oder Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-piperidin, Pyridin, Benzyltrimethylammoniumhydroxid, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) genannt.

Das Ausgangsmaterial der Formel II ist beispielsweise zugänglich, indem man eine Verbindung der Formel R₂-X₂-NH₂ (IIa) mit einer Verbindung der Formel

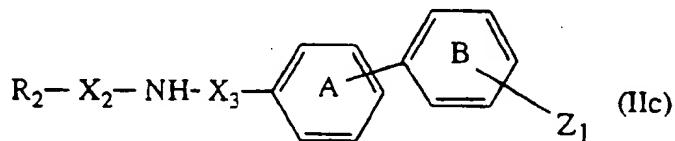
25



30

worin Z₂ für -X₃-Z₄ und Z₄ für reaktionsfähiges verestertes Hydroxy steht, beispielsweise in Gegenwart einer Base, umgesetzt und die so erhältliche Verbindung der Formel

35



40 im nächsten Reaktionsschritt mit einer Verbindung der Formel IIIa, z.B. analog Variante b), umgesetzt.

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy Z₄ ist insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z.B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes C₁-C₇-Alkansulfonyloxy, z.B. Methan- oder Trifluormethansulfonyloxy, C₅-C₇-Cycloalkansulfonyloxy, z.B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch C₁-C₇-Alkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Verbindungen der Formel IIb ihrerseits sind beispielsweise aus EP 253,310 bekannt oder können in analoger Weise hergestellt werden. Verbindungen der Formel (IIa) sind im wesentlichen bekannt oder sind analog an sich bekannter Herstellungsverfahren zugänglich.

50

Verfahrensvariante b):

Aktivierte Ester von Verbindungen der Formel IIIa sind insbesondere am Verknüpfungskohlenstoffatom des veresterten Restes ungesättigte Ester, z.B. vom Vinylester-Typ, wie Vinylester (erhältlich z.B. durch Umlagerung eines entsprechenden Esters mit Vinylacetat; Methode des aktivierten Vinylesters), Carbamoylvinylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem Isoxazoliumreagens; 1,2-Oxazolium- oder Woodward-Methode) oder 1-Niederalkoxyvinylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem Niederalkoxyacetylen; Ethoxyacetylen-Methode), oder Ester vom Amidinotyp, wie N,N'-disubstituierte Amidinoester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem geeigneten N,N'-disubstituierten Carbodiimid, z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; Carbodiimid-Methode).

oder N,N-disubstituierte Amidinoester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem N,N-disubstituierten Cyanamid; Cyanamid-Methode), geeignete Arylester, insbesondere durch elektronenanziehende Substituenten substituierte Phenylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechend n Säure mit einem geeignet substituierten Phenol, z.B. 4-Nitrophenol, 4-Methylsulfonylphenol, 2,4,5-Trichlorphenol, 2,3,4,5,6-Pentachlorphenol oder 4-Phenyldiazophenol, in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; Methode der aktivierte Arylster), Cyanmethylster (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Chloracetonitril in Gegenwart einer Base; Cyanmethylester-Methode), Thioester, insbesondere gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituierte Phenylthioester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituierten Thiophenolen, u.a. mit Hilfe der Anhydrid- oder Carbodiimid-Methode; Methode der aktivierte Thiolester) oder insbesondere Amino- oder Amidoester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einer N-Hydroxyamino- bzw. N-Hydroxyamido-Verbindung und deren aktivierte Derivaten, z.B. N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxypiperidin, N-Hydroxyphthalimid, N-Hydroxy-5-norbornen- oder norbornan-2,3-dicarbonsäureimid, 1-Hydroxybenzotriazol bzw. Benzotriazol-1-yloxy-phosphoniumsalzen oder Benzotriazol-1-yluroniumsalzen, oder 3-Hydroxy-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-4-on, z.B. nach der Anhydrid- oder Carbodiimid-Methode; Methode der aktivierte N-Hydroxyester).

Anhydride von Säuren können symmetrische oder vorzugsweise gemischte Anhydride dieser Säuren sein, z.B. Anhydride mit anorganischen Säuren, wie Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Oxalylichlorid; Säurechloridmethode), Azide (erhältlich z.B. aus einem entsprechenden Säureester über das entsprechende Hydrazid und dessen Behandlung mit salpetriger Säure; Azidmethode), Anhydride mit Kohlensäurehalbestern, z.B. Kohlensäureniederalkylhalbestern (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Chlormeisensäureniederalkylestern oder mit einem 1-Niederalkoxycarbonyl-2-niederalkoxy-1,2-dihydrochinolin, z.B. 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin; Methode der gemischten O-Alkylkohlensäureanhydride), Anhydride mit dihalogenierter, insbesondere dichlorierter Phosphorsäure (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Phosphoroxychlorid; Phosphoroxychlorid-methode), Anhydride mit anderen Phosphorsäurederivaten (z.B. solchen, die man mit Phenyl-N-phenylphosphoramidochlorid erhalten kann) oder mit Phosphorigsäurederivaten, oder Anhydride mit organischen Säuren, wie gemischte Anhydride mit organischen Carbonsäuren (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem gegebenenfalls substituierten Niederalkan- oder Phenylniederalkancarbonsäurehalogenid, z.B. Phenylsäure-, Pivalinsäure- oder Trifluoressigsäurechlorid; Methode der gemischten Carbonsäureanhydride) oder mit organischen Sulfosäuren (erhältlich z.B. durch Behandeln eines Salzes, wie eines Alkalimetallsalzes, der entsprechenden Säure mit einem geeigneten organischen Sulfonsäurehalogenid, wie Niederalkan- oder Aryl-, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäurechlorid; Methode der gemischten Sulfosäureanhydride), sowie symmetrische Anhydride (erhältlich z.B. durch Kondensation der entsprechenden Säure in Gegenwart eines Carbodiimids oder von 1-Diethylaminopropin; Methode der symmetrischen Anhydride).

Geeignete cyclische Amide sind insbesondere Amide mit fünfgliedrigen Diazacyclen aromatischen Charakters, wie Amide mit Iimidazolen, z.B. Imidazol (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit N,N'-Carbonyldiimidazol; Imidazol-Methode), oder Pyrazolen, z.B. 3,5-Dimethylpyrazol (erhältlich z.B. über das Säurehydrazid durch Behandeln mit Acetylacetin; Pyrazolid-Methode).

Die Kondensation zur Herstellung der Amidbindung kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise wie in Standardwerken, wie Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", 4. Auflage, Band 15/II, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, "The Peptides" (Herausg. E. Gross und J. Meienhofer), Band 1 und 2, Academic Press, London und New York, 1979/1980, oder M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin 1984, beschrieben.

Die Kondensation kann in Gegenwart eines der üblichen Kondensationsmittel durchgeführt werden. Uebliche Kondensationsmittel sind z.B. Carbodiimide, beispielsweise Diethyl-, Dipropyl-, N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid oder insbesondere Dicyclohexylcarbodiimid, ferner geeignete Carbonylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol, 1,2-Oxazoliumverbindungen, z.B. 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3'-sulfonat und 2-tert-Butyl-5-methylisoxazoliumperchlorat, oder eine geeignete Acylaminoverbindung, z.B. 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, ferner aktivierte Phosphorsäurederivat, z.B. Diphenylphosphorylazid, Diethylphosphorylcyanid, Phenyl-N-phenylphosphoramidochlorid, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid oder 1-Benzotriazolylxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat.

Gewünschtenfalls wird eine organisch Base zugegeben, z.B. ein Triniederalkylamin mit voluminösen Resten, z.B. Ethyldiisopropylamin, oder eine heterocyclische Base, z.B. Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder bevorzugt N-Methylmorpholin.

Die Kondensation von Säureanhydriden mit Aminen kann z.B. in Gegenwart von anorganischen Carbonaten, z.B. Alkalimetallcarbonaten oder -hydrogencarbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydro-

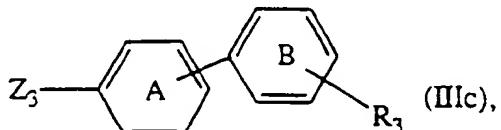
gencarbonat (üblicherweise zusammen mit einem Sulfat), erfolgen.

Die Kondensation wird vorzugsweise in einem inerten, polaren, aprotischen, vorzugsweise wasserfreien, 5 Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch durchgeführt, beispielsweise in einem Carbonsäureamid, z.B. Formamid oder Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, einem Keton, z.B. Aceton, cyclischen Ether, z.B. Tetrahydrofuran, einem Ester, z.B. Essigsäureethylester, oder einem Nitril, z.B. Acetonitril, oder in Mischungen davon, gegebenenfalls bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -40°C bis etwa +100°C, bevorzugt 10 von etwa -10°C bis etwa +50°C, und gegebenenfalls unter Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

Reaktionsfähige Säurederivate können auch *in situ* gebildet werden.

Das Ausgangsmaterial der Formel IIIb kann man beispielsweise herstellen, indem man eine Verbindung der Formel IIa mit einer Verbindung der Formel

15



20

worin Z_3 - X_3 - Z_4 und Z_4 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, insbesondere in Gegenwart einer der vorstehend aufgeführten Basen, umsetzt. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIIb, worin X_3 - CH_2 - bedeutet, geht man z.B. von Verbindungen der Formel IIa aus und setzt diese mit Verbindungen der Formel IIIc um, worin Z_3 Formyl bedeutet. Die so erhältlichen Schiff'schen Basen werden anschliessend mit Hilfe eines

25

Reduktionsmittels, wie Natriumcyanoborhydrid, reduziert. Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy Z_4 ist insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z.B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes C_1 - C_7 -Alkansulfonyloxy, z.B. Methan- oder Trifluormethansulfonyloxy, C_5 - C_7 -Cycloalkansulfonyloxy, 30 z.B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch C_1 - C_7 -Alkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Eine verfahrensgemäss erhältliche erfahrungsgemäss Verbindung kann in an sich bekannter Weise in eine andere erfahrungsgemäss Verbindung übergeführt werden.

35

Eine Hydroxy aufweisende erfahrungsgemäss Verbindung kann nach an sich bekannten Methoden verethert werden. Die Veretherung kann z.B. mit einem Alkohol, wie gegebenenfalls substituiertem Niederalkanol, oder einem reaktionsfähigen Ester desselben erfolgen. Als reaktionsfähige Ester der gewünschten Alkohole kommen beispielsweise solche mit starken anorganischen oder organischen Säuren in Frage, wie entsprechende Halogenide, Sulfate, Niederalkansulfonate oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonate, z.B. Chloride, Bromide, Iodide, Methan-, Benzol- oder p-Toluol-sulfonate, in Betracht. Die Veretherung kann z.B. in Gegenwart einer Base, eines Alkalimetallhydrids, -hydroxids, -carbonats oder eines Amins, erfolgen. Umgekehrt können entsprechende Ether, wie Niederalkoxyverbindungen, z.B. mittels starker Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. den Halogenwasserstoffsäuren Brom- oder Iodwasserstoffsäure, die vorteilhaft in Form von Pyridiniumhalogeniden vorliegen können, oder mittels Lewissäuren, z.B. Halogeniden von Elementen der 3. Hauptgruppe oder der entsprechenden Nebengruppen, gespalten werden. Diese Umsetzungen können, falls erforderlich, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. einem Temperaturbereich von etwa -20° bis etwa 100°C, in An- oder Abwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, unter Inertgas und/oder unter Druck und gegebenenfalls in einem geschlossenen Gefäß, durchgeführt werden.

40

Hydroxymethylgruppen aufweisende erfahrungsgemäss Verbindungen können beispielsweise ausgehend von entsprechenden Carboxy oder verestertes Carboxy aufweisenden Verbindungen hergestellt werden, 50 wobei entsprechende Verbindungen in an sich bekannter Weise reduziert werden, z.B. durch Reduktion mit einem gegebenenfalls komplexen Hydrid, wie einem Hydrid gebildet aus einem Element der 1. und 3. Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente, z.B. Boranat oder Alanat, beispielsweise Lithiumborhydrid, Lithium-, Diisobutylaluminiumhydrid (gegebenenfalls ist ein nachgelagerter Reduktionssschritt unter Verwendung von Alkalimetall-, wie Natriumcyanoborhydrid, erforderlich), ferner Diboran.

45

Falls ein aromatischer Strukturbestandteil durch (Nieder-)Alkylothio substituiert ist (in $S(O)_m$ -R steht m für 0), kann man dieses auf übliche Weise zu entsprechendem (Nieder-)Alkansulfinyl bzw. -sulfonyl oxidieren. Als geeignetes Oxidationsmittel für die Oxidation zur Sulfoxidstufe kommen beispielsweise anorganische Persäuren, wie Persäuren von Mineralsäuren, z.B. Periodsäure oder Perschwefelsäure, organische Persäuren, wie entsprechende Percarbon- oder Persulfonsäuren, z.B. Perammonium-, Peressig-, Trifluorperessig- bzw. Perbenzoësäure oder p-Toluolpersulfonsäure, oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, z.B. Gemisch

aus Wasserstoffperoxid mit Essigsäure, in Betracht.

5 Häufig führt man die Oxidation in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durch, wobei als Katalysatoren geeignete Säuren, wie gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z.B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Übergangsmetallocide, wie Oxide von Elementen der VII. Nebengruppe, z.B. Vanadium-, Molybdän- oder Wolframoxid, zu nennen sind. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50° bis etwa +100°C, durchgeführt.

10 Die Oxidation zur Sulfonstufe kann man auch mit Distickstofftetroxid als Katalysator in Gegenwart von Sauerstoff bei tiefen Temperaturen entsprechend durchführen, ebenso wie die direkte Oxidation des (Nieder-)Alkylthio zum (Nieder-)Alkansulfonyl. Jedoch setzt man hierbei üblicherweise das Oxidationsmittel im Überschuss ein.

15 Weist eine der Variablen Amino auf, können entsprechende Verbindungen der Formel I, ihre Tautomeren oder Salze in an sich bekannter Weise N-alkyliert werden; ebenso können Carbamoyl bzw. Carbamoyl aufweisende Reste N-alkyliert werden. Die (Aryl)-Alkylierung erfolgt z.B. mit einem reaktiven Ester eines (Aryl)-C₁-C₇-Alkylhalogenids, z.B. -bromid oder -iodid, (Aryl)-C₁-C₇-Alkylsulfonat, z.B. methansulfonat oder -p-toluolsulfonat, oder einem Di-C₁-C₇-alkylsulfat, z.B. Dimethylsulfat, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, wie in Gegenwart von Natronlauge oder Kalilauge, und vorteilhaft eines Phasentransfer-Katalysators, wie Tetrabutylammoniumbromid oder Benzyltrimethylammoniumchlorid, wobei indes stärker basische Kondensationsmittel, wie Alkalimetallamide, -hydride oder -alkoholate, z.B. Natriumamid, Natriumhydrid oder Natriummethanolat, erforderlich sein können. Ebenso kann Amino in an sich bekannter Weise, z.B. analog Variante b), acyliert werden.

20 25 30 In Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine veresterte oder amidierte Carboxygruppe aufweisen, kann man eine solche Gruppe z.B. mittels Hydrolyse, z.B. in Gegenwart eines basischen Mittels, oder eines sauren Mittels, wie einer Mineralsäure, in eine freie Carboxygruppe überführen. Tert-Butyloxycarbonyl beispielsweise kann weiterhin z.B. in an sich bekannter Weise, wie durch Behandeln mit Trihalogen-, wie Trifluoressigsäure, und Benzylloxycarbonyl z.B. durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in der nachstehend beschriebenen Weise, in Carboxy überführt werden.

35 40 45 Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine Carboxygruppe aufweisen, insbesondere sofern R₃ von Carboxy verschieden ist, diese z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, wie einem Niederalkanol, in Gegenwart eines geeigneten Veresterungsmittels, wie eines sauren Reagens, z.B. einer anorganischen oder organischen Säure oder einer Lewissäure, z.B. Zinkchlorid, oder eines wasserbindenden Kondensationsmittels, z.B. eines Carbodiimids, wie N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, oder durch Behandeln mit einem Diazoreagens, wie mit einem Diazoniederalkan, z.B. Diazomethan, in eine veresterte Carboxygruppe überführen. Diese kann man auch erhalten, wenn man Verbindungen der Formel I, worin die Carboxygruppe in freier Form oder in Salz-, wie Ammonium- oder Metall-, z.B. Alkalimetall-, wie Natrium- oder Kaliumsalzform vorliegt, mit einem reaktionsfähigen Ester eines (C₁-C₇)-Alkylhalogenid, z.B. Methyl- oder Ethyl-bromid oder -iodid, oder einem organischen Sulfonsäureester, wie einem entsprechenden (C₁-C₇)-Alkylester, z.B. Methansulfonsäure- oder p-Toluolsulfonsäuremethylester oder -ethylester, behandelt.

50 55 60 Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine veresterte Carboxygruppe aufweisen, kann man durch Umesterung, z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, üblicherweise einem höheren als dem der veresterten Carboxygruppe im Ausgangsmaterial entsprechenden Alkohol, in Gegenwart eines geeigneten Umesterungsmittels, wie eines basischen Mittels, z.B. eines Alkalimetall-(C₁-C₇)-alkanoats, -(C₁-C₇)-alkanoats oder -cyanids, wie Natriumacetat, -methanolat, -ethylat, -tert-butanolat oder -cyanid, oder eines geeigneten sauren Mittels, gegebenenfalls unter Entfernung des entstehenden Alkohols, z.B. durch Destillation, in andere Esterverbindungen der Formel I umestern. Man kann auch von entsprechenden, sogenannten aktivierten Estern der Formel I ausgehen, die als Substituenten eine aktivierte veresterte Carboxygruppe aufweisen (siehe unten), und diese durch Behandeln mit einem (C₁-C₇)-Alkanol, in einen anderen Ester umwandeln.

65 70 75 80 85 90 95 Man kann in Verbindungen der Formel I, die als Substituenten die Carboxygruppe enthalten, diese auch zuerst in ein reaktionsfähiges Derivat, wie ein Anhydrid, inkl. ein gemischtes Anhydrid, wie ein Säurehalogenid, z.B. -chlorid (z.B. durch Behandeln mit einem Thionylhalogenid, z.B. -chlorid), oder ein Anhydrid mit einem Ameisensäureester, z.B. -(C₁-C₇)-alkylester (z.B. durch Behandeln eines Salzes, wie eines Ammonium- oder Alkalimetallsalzes, mit einem Halogen-, wie Chlorameisensäureester, wie (C₁-C₇)-Alkyl-ester), oder in ihnen aktivierten Ester, wie Cyanmethyl-, Nitrophenyl-, z.B. 4-Nitrophenyl-, oder Polyhalogenphenyl-, z.B. Pentachlorophenylester (z.B. durch Behandeln mit einer entsprechenden Hydroxyverbindung in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid) überführen, und ein solches reaktionsfähiges Derivat dann mit einem Amin umsetzen und so zu Amidverbindungen der Formel I gelangen, die als Substituenten eine amidierte Carboxygruppe aufweisen. Dabei kann man diese direkt oder über Zwischenverbindungen erhalten; so kann man z.B. einen aktivierten Ester, wie einen 4-Nitrophenylster, einer Verbindung der Formel I mit einer Carboxygruppe zuerst mit einem 1-unsubstituierten Imidazol umsetzen und die so ent-

standene 1-Imidazolylcarbonylverbindung mit einem Amin in Reaktion bringen. Man kann aber auch andere, nicht-aktivierte Ester, wie (C₁-C₇)-Alkylester von Verbindungen der Formel I, die als Substituenten z.B. (C₂-C₈-)Alkoxykarbonyl aufweisen, mit Aminen zur Reaktion bringen.

5 Weist ein aromatischer Ring als Substituenten ein Wasserstoffatom auf, so kann dieses mit Hilfe eines Halogenierungsmittels in üblicher Weise durch ein Halogenatom ersetzt, z.B. mit Brom, Hypobromsäure, Acylhypobromit oder andere organische Bromverbindungen, z.B. N-Bromsuccinimid, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid, Pyridiniumperbromid, Dioxandibromid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, 2,4,4,6-Tetra-10 brom-2,5-cyclohexandien-1-on, bromiert bzw. mit elementarem Chlor, z.B. in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Chloroform, und unter Kühlen, z.B. bis auf etwa -10° bis etwa +100°C, chloriert werden.

15 Enthält ein aromatischer Ring in den erfindungsgemäßen Verbindungen eine Aminogruppe, so kann diese in üblicher Weise diazotiert werden, z.B. durch Behandeln mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer geeigneten Protonsäure, z.B. Mineralsäure, wobei die Reaktionstemperatur vorteilhaft unter etwa 5°C gehalten wird.

20 Die so erhältliche, in Salzform vorliegende Diazoniumgruppe kann man nach analogen Verfahren beispielsweise wie folgt substituieren: durch die Hydroxygruppe analog der Phenolverkochung in Gegenwart von Wasser, durch eine Alkoxygruppe durch Behandeln mit einem entsprechenden Alkohol, wobei Energie zugeführt werden muss; durch das Fluoratom analog der Schiemann-Reaktion bei der Thermolyse von entsprechenden Diazoniumtetrafluorboraten; durch die Halogenatome Chlor, Brom oder Iod sowie die Cyanogruppe analog der Sandmeyer-Reaktion bei der Umsetzung mit entsprechenden Cu(I)-Salzen, zunächst unter Kühlen, z.B. auf etwa unter 5°C, und anschliessendem Erhitzen, z.B. auf etwa 60° bis etwa 150°C.

25 Enthalten die Verbindungen der Formel I ungesättigte Reste, wie (Nieder-)Alkenyl oder (Nieder-)Alkinylgruppierungen, können diese in an sich bekannter Weise in gesättigte Reste überführt werden. So erfolgt beispielsweise die Hydrierung von Mehrfachbindungen durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren, wobei hierfür z.B. Nickel, wie Raney-Nickel, sowie Edelmetalle bzw. deren Derivate, z.B. Oxide, geeignet sind, wie Palladium, Platinoxid, die gegebenenfalls auf Trägermaterialien, z.B. auf Kohle oder Calciumcarbonat, aufgezogen sein können. Die Hydrierung kann vorzugsweise bei Drucken zwischen 1 und etwa 100 at und bei Raumtemperatur zwischen etwa -80° bis etwa 200°C, vor allem zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C, durchgeführt werden. Die Reaktion erfolgt zweckmässig in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem Niederalkanol, z.B. Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, einem Ether, z.B. Dioxan, oder rein r Niederalkancarbonsäure, z.B. Essigsäure.

30 Weiterhin kann in Verbindungen der Formel I, worin z.B. einer der Reste R₁ und/oder X₂ Halogen, wie Chlor, aufweist, Halogen durch Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Amin, einem Alkohol oder Mercaptan ausgetauscht werden.

35 Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen beschriebenen Verfahren.
Salze von Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagens. Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

40 Je nach Verfahrensweise bzw. Reaktionsbedingungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit salzbildenden, insbesondere basischen Eigenschaften, in freier Form oder bevorzugt in Form von Salzen erhalten werden.

45 Infolge der engen Beziehung zwischen der neuen Verbindung in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter der freien Verbindung oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. die freie Verbindung zu verstehen.

50 Die neuen Verbindungen einschliesslich ihrer Salze von salzbildenden Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

55 Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemische derselben, z.B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine optische Isomere, wie Antipoden, oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen. Beispielsweise weisen Verbindungen der Formel Ia, worin X₂ für die Gruppe der Formel Ib, in welcher q für 1 steht und X₄ und X₅ unterschiedliche Bedeutungen haben, steht, in asymmetrisches C-Atom auf. In entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R₂ beispielsweise g gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls verethertes Hydroxy bedeutet, weist das betreffende asymmetrische C-Atom der Partialstruktur der Formel -X₂-R₂ vorzugsweise die S-Konfiguration auf.

Erhaltene Racemate und Diastereomerengemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation. Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten

5 Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, Chromatographie an chiralen Adsorbentien, mit Hilfe von geeigneten Mikroorganismen, durch Spaltung mit spezifischen, immobilisierten Enzymen, über die Bildung von Einschlusverbindungen, z.B. unter Verwendung chiraler Kronenether, wobei nur ein Enantiomeres komplexiert wird, oder durch Überführung in diastereomere Salze, z.B. durch Umsetzung eines basischen Endstoffracemats mit einer optisch aktiven Säure, wie Carbonsäure, z.B. W in- oder Apfelsäure, oder Sulfonsäure, z.B. Camphersulfonsäure, und Trennung des auf diese Weise erhaltenen Diastereomerengemisches, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen das gewünschte Enantiomere durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden kann. Vorteilhaft isoliert man das wirksame Enantiomere.

10 Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes und/oder seiner Racemate bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

15 Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen entwickelt wurden, ihre Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung, wobei die Variablen R, R₁, R₂, R₃, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, m, p, q, und r die für die jeweils bevorzugten Verbindungsgruppen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben. Insbesondere sind Verbindungen der Formel IIa, ihre Tautomeren und Salze, worin Z₁ Cyano bedeutet, als Ausgangsmaterial bevorzugt.

20 Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verwendbaren Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, insbesondere als pharmakologische, in erster Linie Angiotensin-II-antagonisierende Wirkstoffe. Dabei kann man sie, vorzugsweise in Form von pharmazeutisch verwendbaren Zubereitungen, in einem Verfahren zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers, insbesondere als Angiotensin-II-Antagonisten, verwenden.

25 Die Erfindung betrifft gleichfalls pharmazeutische Präparate, die die erfindungsgemäßen Verbindungen oder pharmazeutisch verwendbare Salze derselben als Wirkstoffe enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

30 Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten, welche die erfindungsgemäße Verbindung oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen, ferner rektalen, und parenteralen Verabreichung an Warmblüter(n), wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten ist. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffes hängt von dem Alter und dem individuellen Zustand sowie von der Applikationsweise ab.

35 Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10 % bis etwa 80 %, vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 60 %, des Wirkstoffs. Erfindungsgemäße pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosisinheitsformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

40 Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragakant, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginäsüre oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Hilfsmittel sind in erster Linie Fliess-, Fliessregulier- und Schmiemittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaftresistenten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerslösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemische oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabl. tten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigefügt werden.

45 Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche,

geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulates, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetisch Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykol oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wässrige Löslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethyoleat oder Triglyceride, verwendet oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositäts erhöhende Stoffe, z.B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die Dosierung des Wirkstoffes hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Patienten bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 10 mg bis etwa 250 mg zu veranschlagen.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Folgende Laufmittelsysteme für die Chromatographie werden in den nachfolgenden Beispielen verwendet:

30

35

40

45

50

55

	<u>Neutrale Systeme</u>	
5	N1 Ethylacetat/Hexan	2:1
	N2 Ethylacetat/Hexan	1:1
10	N3 Ethylacetat/Hexan	1:2
	N4 Ethylacetat/Hexan	1:4
	N5 Ethylacetat/Hexan	1:9
	N6 CH_2Cl_2 /Methanol	95:5
15	N7 CH_2Cl_2 /Methanol	9:1
	N8 CH_2Cl_2 /Methanol	4:1
	N9 CH_2Cl_2 /Methanol	2:1
20	N10 CH_2Cl_2 /Methanol	1:1
	<u>Basische Systeme</u>	
	B1 CH_2Cl_2 /Methanol/konzentriertes NH_3	40:10:1
	B2 CH_2Cl_2 /Methanol/konzentriertes NH_3	50:10:1
25	B3 CH_2Cl_2 /Methanol/konzentriertes NH_3	60:10:1
	B4 CH_2Cl_2 /Methanol/konzentriertes NH_3	80:10:1
	B5 CH_2Cl_2 /Methanol/konzentriertes NH_3	100:10:1
30	B6 Ethylacetat/Ethanol/konzentriertes NH_3	24:12:4
	B7 Toluol/Isopropanol/konzentriertes NH_3	170:30:2
	<u>Saure Systeme</u>	
35	S1 CH_2Cl_2 /Methanol/Wasser/Essigsäure	150:50:10:1
	S2 Toluol/Isopropanol/Essigsäure	170:30:2

40 Mit basischen (d. h. konzentriertes Ammoniak enthaltenden) Laufminelsystemen chromatographierte Produkte mit sauren funktionellen Gruppen werden nach der Chromatographie in einem organischen Lösungsmittel, z. B. in Diethylether, Essigsäureethylester oder Dichlormethan, aufgenommen. Sodann wird dieses organische Gemisch nacheinander mit (ca. 1 N-) Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die organische Phase getrocknet und eingedampft. Auf diese Weise erhält man das Produkt mit der freigesetzten sauren funktionellen Gruppe.

45 Beispiel 1: N-Carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)-amin

50 1,2 g N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-N-pentanoyl-amin, 2,18 g Tributylzinnazid und 40 ml Xylol werden 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeengt, der Rückstand mit 1 N-Natronlauge versetzt, dieses Gemisch 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Diethylether extrahiert, die wässrige Phase sauer gestellt und anschliessend mit Diethylether extrahiert, diese zweite etherische Phase mit Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (100 g Kieselgel; System B1) gereinigt. Amorphes Produkt [R-Wert: 0,29 (CH_2Cl_2 /Methanol/konzentriertes Ammoniak = 30:10:1)].

55 Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:
a) 2'-Cyano-4-formyl-biphenyl

250 g 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl, 150 g Natriumacetat und 2,51 Eisessig werden über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird anschliessend im Hochvakuum eingengeht und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man extrahiert nach inander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole und dampft am Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird in 3,1 l Ethanol gelöst, die Lösung mit 430 ml 2 N-Natronlauge versetzt, das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann ein-

geengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Das Gemisch wird nacheinander mit Wasser und Sodalösung gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird in Hexan suspendiert, die Suspension abgefiltert und der Filterkuchen gewaschen und 20 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Man erhält so das 2'-Cyano-4-hydroxymethyl-biphenyl in Form eines weissen Pulvers [¹H-NMR (DMSO-d₆): 4,58 ppm (d, 2 H); 5,3 ppm (t, 1 H); 7,6 bis 8,0 ppm (m, 8 H)].

Eine Lösung von 53 ml Oxalylchlorid in 21 Dichlormethan wird auf -60° gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 88 ml Dimethylsulfoxid in 150 ml Dichlormethan zugetropft und das Gemisch 2 Minuten nachgerührt. Dann wird bei -60° eine Lösung von 117 g 2'-Cyano-4-hydroxymethyl-biphenyl in 1 l Dichlormethan zugetropft. Nach beendeter Zugabe (nach ca. 5 Minuten) wird das Gemisch 15 Minuten nachgerührt. Dann werden 390 ml Triethylamin zugetropft. Man röhrt das Gemisch 2 Minuten bei -60° nach, lässt es dann auf Raumtemperatur erwärmen und giesst es auf Wasser. Das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase nacheinander mit verdünnter Salzsäure und Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Hexan suspendiert, die Suspension abgefiltert, der Filterkuchen gewaschen und das so erhaltene Produkt im Hochvakuum bei 60° getrocknet (Elementaranalyse: 80,7 % C; 4,5 % H; 6,7 % N; 7,7 % O).

b) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amin

Ein Gemisch aus 2,0 g 2'-Cyano-4-formyl-biphenyl, 1,22 g 2-Aminoethansäuremethylesterhydrochlorid, 9,6 g Molekularsieb 5A und 26 ml Tetrahydrofuran wird 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0 bis 5° abgekühlt. Es werden 680 mg Natriumcyanoborhydrid (90 %), gelöst in 4,8 ml Methanol, zugegeben. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (180 g Kieselgel; Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1) gereinigt [¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,63 ppm (s, 3 H); 3,79 ppm (s, 2 H); 7,4 bis 8,0 ppm (m, 10 H); 2,6 ppm (1 H)].

c) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-N-pentanoyl-amin

0,96 g N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amin werden in 9 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 1,7 ml Triethylamin und anschliessend bei 0° mit 1,5 ml Pentanoylchlorid versetzt. Man röhrt bei Raumtemperatur über Nacht und dampft dann zur Trockne ein: Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und das etherische Gemisch nacheinander mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen. Flashchromatographie (180 g Kieselgel; Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1) liefert das Produkt in Form eines weissen Pulvers [R_f-Wert: 0,68 (System N2)].

Beispiel 2: (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 wird ausgehend von 1,24 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alaninmethylester und 2,73 g Tributylzinnazid nach Flashchromatographie (B3) und anschliessendem Umkristallisieren aus Essigester das Produkt als weisses Pulver erhalten. Smp.: 115° (Zers.).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester ausgehend von 2,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 1,34 g (L)-Alaninmethylester-Hydrochlorid, 680 mg Natriumcyanoborhydrid und 2,4 g Molekularsieb 5 A und anschliessender Flashchromatographie mit dem System N3. (DC: System N1) R_f-Wert: 0,59.

b) N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester ausgehend von 1,65 g N-[(2'-Cyanobiphenyl)-methyl]-(L)-alaninmethylester, 2,7 ml Triethylamin und 2,35 ml n-Valeriansäurechlorid und anschliessender Flashchromatographie (N2). (DC: System N2) R_f-Wert: 0,62.

Beispiel 3: (S)-N-(1-Methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,3 g Säure aus Beispiel 2 werden in 5 ml Methylalkohol gelöst, mit 0,5 ml Salzsäure in Methylalkohol versetzt und während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird darauf eingeengt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Flashchromatographie (B1) erhält man das Produkt. Smp. d s amorphen Materials: 57-59°.

Beispiel 4:

N-[1-Carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Ausgehend von 2,3 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalaninmethylester und 3,25 g Tributylzinnazid wird nach Flashchromatographie (B1) das Produkt nach Lyophilisation aus

tert.-Butylalkohol erhalten. FAB-MS: m/e = 502 (M+H)⁺.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

5 N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorophenylalaninmethylester ausgehend von 2,33 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 2,63 g (DL)-p-Fluorophenylalaninmethylester, 790 mg Natriumcyanoborhydrid und 11,0 g Molekularsieb 5 Å und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. (DC: System N2) R_f-Wert: 0,36.

10 N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorophenylalaninmethylester ausgehend von 2,1 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorophenylalaninmethylester, 1,0 ml Triethylamin und 0,85 ml n-Valeinsäurechlorid und anschliessender Flashchromatographie (N3). (DC: System N2) R_f-Wert: 0,64.

Beispiel 5:

N-[2-(4-Fluorophenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

15 Analog Beispiel 3 ausgehend von 1,29 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanin gemäss Beispiel 4. FAB-MS: m/e = 516 (M+H)⁺.

Beispiel 6:

20 N-[2-(4-Fluorophenyl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

25 0,5 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanin-methylester aus Beispiel 5 werden in 5 ml Tetrahydrofuran bei -70° mit 1,9 ml Diisobutylaluminiumhydrid versetzt. Nach 20 Minuten gibt man 0,2 ml Methylalkohol zu und lässt auf Raumtemperatur aufwärmen. Das Reaktionsgemisch wird mit Ether und Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt. Flashchromatographie (B2) liefert den entsprechenden Aldehyd. Dieser wird bei 0° in 5 ml Ethylalkohol mit 27 mg Natriumborhydrid versetzt und während 3,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abfiltrieren und Einengen wird das Produkt durch Flashchromatographie (N8) und Lyophilisieren aus tert.-Butylalkohol erhalten. FAB-MS: m/e = 488 (M+H)⁺.

30 **Beispiel 7: N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-amin**

35 N-Valeryl-N-[(2'-carboxybiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanin-methylester werden in 10 ml Methylalkohol und 3 ml Wasser mit 0,45 ml 2N NaOH versetzt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur und neutralisiert anschliessend mit 0,45 ml 2N Salzsäure. Nach Flashchromatographie (B1) und Lyophilisieren aus tert.-Butanol erhält man das amorphe Produkt. FAB-MS: m/e = 478 (M+H)⁺.

Beispiel 8:

N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorophenyl)-1-methoxy-carbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-amin

40 840 mg N-Valeryl-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorophenylalanin-methylester werden in 10 ml Dimethylformamid mit 15,6 ml einer 0,5 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Nach Flashchromatographie (B4) und Lyophilisieren aus tert.-Butanol erhält man das Produkt. FAB-MS: m/e = 492 (M+H)⁺.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

45 14,2 g 4-Methyl-2'-carboxybiphenyl (EP 253,310) werden in 60 ml Acetonitril und 10,7 ml Pyridin gelöst und 11,4 ml Trimethylsilylethanol zugegeben. Man versetzt mit bei 0° 15,1 g Dicyclohexylcarbodiimid und röhrt bei dieser Temperatur während 3 Stunden. Darauf wird das Reaktionsgemisch im Hochvakuum eingedampft, mit Ether versetzt und Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Nach Flashchromatographie (Essigester/Hexan 95:5) erhält man das 4-Methyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl als leicht gelbliches Oel. (DC: Essigester/H xan 95:5) R_f-Wert: 0,42.

50 312 mg 4-Methyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl, 178 mg N-Bromsuccinimid, 5 mg Azois butyronitril und 15 ml Tetrachlorkohlenstoff werden eine Stund zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Gemisch eingedampft. Flashchromatographie (Essigester/Hexan 95:5) liefert 4-Brommethyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl als leicht gelbliches Oel. ¹H-NMR (CFCl₃): 0 ppm (s, 9 H), 0,7 ppm (t, 2 H), 4,5 ppm (s, 2 H), 7,1-8 ppm Aromaten.

55 2,8 g 4-Brommethyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl und 1,17 g wasserfreies Natriumacetat werden in Eisessig über Nacht bei 65° gerührt und anschliessend 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das

Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 25 ml 5 Ethanol vorgelegt, 6,3 ml 1N NaOH zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum eingedampft, mit Essigester versetzt, mit Wasser und Silbernitrat gewaschen, getrocknet und eingedampft. Flashchromatographie (N4) liefert 4-Hydroxymethyl-2-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl als farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 0 ppm (s, 9 H), 0,75 ppm (t, 2 H), 4,1 ppm (t, 2 H), 4,73 ppm (d, 2 H), 5,27 ppm (t, 1 H), 7,2-7,7 ppm Aromaten.

10 2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyd wird analog Beispiel 1 a) erhalten ausgehend von 6,5 g 4-Hydroxymethyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl, 1,87 ml Oxalylchlorid, 3,1 ml Dimethylsulfoxid und 13,8 ml Triethylamin und anschliessender Flashchromatographie mit Methylenchlorid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 0 ppm (s, 9 H), 0,8 ppm (t, 2 H), 4,2 ppm (t, 2 H), 7,2-8,1 ppm Aromaten, 10,1 ppm (s, 1 H).

15 Analog Beispiel 1 b) erhält man ausgehend von 1,0 g 2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-carbaldehyd, 3,0 g Molekularsieb 5 Å, 0,715 g (D,L)-p-Fluorphenylalaninmethylester-Hydrochlorid und 215 mg Natriumcyanoborhydrid und anschliessender Flashchromatographie (N3) N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(D,L)-p-fluorphenylalanin-methylester. (DC: N3) R_f -Wert: 0,64.

20 Analog Beispiel 1 c) erhält man ausgehend von 0,8 g N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(D,L)-p-fluorphenylalanin-methylester, 0,29 ml Triethylamin und 0,25 ml Valerylchlorid nach Flashchromatographie (N3) N-Valeryl-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(D,L)-p-fluorphenylalaninmethylester. (DC: N3) R_f -Wert = 0,65.

Beispiel 9: (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-N-pentanoyl-amin

25 290 mg N-[3-(p-Fluorphenyl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-4-yl-methyl]-valeriansäureamid werden in 3 ml Dimethylformamid während 20 Stunden bei Raumtemperatur mit 5,82 ml einer 0,5 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran behandelt. Das Gemisch wird im Vakuum eingeengt, in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Sole gewaschen und eingeengt. Nach 30 Flashchromatographie (N7) und Lyophilisation erhält man das Produkt als weisses Pulver. FAB-MS: m/e = 446 (M+H)⁺.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

Analog Beispiel 1 b) erhält man ausgehend von 1,5 g 2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-carbaldehyd, 4,5 g Molekularsieb 5 Å, 0,694 g (D,L)-3-Phenyl-2-amino-propan-1-ol und 321 mg Natriumcyanoborhydrid nach Flashchromatographie (B5) N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(p-fluorophenyl)-2-aminopropan-1-ol. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 0 ppm (2 s, 9 H), 0,73 ppm (2 t, 2 H), 2 ppm (b, 1 H), 2,73 ppm (m, 3 H), 3,3 ppm (m, 2 H), 3,83 ppm (s, 2 H), 4,1 ppm (2 t, 2 H), 4,6 ppm (t, 1 H), 7,15-7,8 ppm, m (8 H).

Analog Beispiel 1 c) erhält man ausgehend von 365 mg N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(phenyl)-2-amino-propan-1-ol, 0,136 ml Triethylamin, 0,112 ml Valerylchlorid und anschliessend 40 der Flashchromatographie (N3) N-[3-(Phenyl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-4-yl-methyl)-valeriansäureamid. FAB-MS: m/e = 546 (M+H)⁺.

Beispiel 10:

(S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-yl-ethyl)-N-pentanoyl-amin

Analog Beispiel 9 erhält man das Produkt ausgehend von 272 mg N-[3-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-valeriansäureamid und 5,54 ml Tetrabutylammoniumfluoridlösung nach Flashchromatographie (B1). FAB-MS (M+H)⁺=436.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 9 wie folgt erhalten werden:

50 Umsetzung von 1,5 g 2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyd, 0,984 g 3-(Imidazol-4-yl)-2-(S)-amino-propan-1-ol-dihydrochlorid, 321 mg Natriumcyanoborhydrid und 4,5 g Molekularsieb 5 Å liefert nach Flashchromatographie (B5) N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(imidazol-4-yl)-2-aminopropan-1-ol. (DC) R_f -Wert (0,36).

Umsetzung von 0,45 g N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(imidazol-4-yl)-2-(S)-amino-propan-1-ol, 0,152 ml Triethylamin und 0,132 ml Valerylchlorid liefert nach Flashchromatographie (Methylchlorid-Methanol-conc. Ammoniak: 120-10-1) N-[3-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-valeriansäureamid. Bei der Aufarbeitung wird die wässrige Phase leicht basisch gestellt. FAB-MS: m/e = 536 (M+H)⁺.

Beispiel 11: (R)-N-(1-Carboxy thyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

5 Analog Beispiel 1 wird das Produkt hergestellt ausgehend von 0,84 g N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alanin-methylester und 731 mg Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e = 408 (M+H)*.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

10 Umsetzung von 2,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 9,6 g Molekularsieb 5 A, 1,34 g (D)-Alaninmethylester-Hydrochlorid und 680 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alaninmethylester. ¹H-NMR (DMSO): 1,21 ppm (d, 3 H), 3,63 ppm (s, 3 H), 3,75 ppm (dd, 1 H), 4,56 ppm (d, 2 H), 4,58 ppm (d, 2 H), 5,31 ppm (t, 1 H), 7,4-8 ppm Aromaten.

15 Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,25 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alaninmethylester, 2,1 ml Triethylamin und 1,8 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N3) N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alaninmethylester (DC: N2) R_f-Wert: 0,61.

Beispiel 12:(1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

20 Das Produkt kann ausgehend von 2,0 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester und 3,19 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1) hergestellt werden. FAB-MS (M+H)* = 450.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

25 Die Umsetzung von 2,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 9,6 g Molekularsieb 5 A, 1,76 g (L)-Isoleucinmethylester-Hydrochlorid und 680 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (Essigester-Hexan 1:3) den N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester. ¹H-NMR (DMSO): 1,21 ppm (d, 3 H), 3,63 ppm (s, 3 H), 3,75 (dd, 1 H), 4,56 ppm (d, 2 H), 4,58 ppm (d, 2 H), 5,31 ppm (t, 1 H), 7,4-8 ppm Aromaten.

30 Die Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,80 g N-[(2'-Cyanobiphenyl)-4-yl-methyl]-(L)-isoleucinmethylester, 2,7 ml Triethylamin und 2,35 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N4) den N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester. (DC: N3) R_f-Wert: 0,43.

Beispiel 13:(1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

35 Das Produkt kann erhalten werden analog Beispiel 3 ausgehend von 200 mg N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucin und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e = 464 (M+H)*.

Beispiel 14: (S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

40 Das Produkt kann analog Beispiel 1 ausgehend von 0,30 g N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalin-methylester und 490 mg Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1) hergestellt werden. FAB-MS (M+H)* = 436.

45 Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden: Die Umsetzung von 2,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 9,6 g Molekularsieb 5 A, 1,34 g (L)-Norvalinmethylester-Hydrochlorid und 680 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalin-methylester. ¹H-NMR (DMSO): 0,83 ppm (t, 3 H), 1,33 ppm (m, 2 H), 1,55 ppm (m, 2 H), 3,62 ppm (s, 3 H), 3,1 ppm (m, 1 H), 7,3-8 ppm Aromaten.

50 Die Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,5 g N-[(2'-Cyanobiphenyl)-4-yl]-methyl]-(L)-norvalinmethylester, 2,35 ml Triethylamin und 2,15 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (Essigester-Hexan: 1:3) den N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalinmethylester (DC:B1) R_f-Wert: 0,9.

Beispiel 15:(S)-N-(1-Methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

55 Das Produkt kann analog Beispiel 3 erhalten werden ausgehend von 200 mg der Verbindung gemäss Beispiel 14 und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e=464 (M+H)*.

Beispiel 16:(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

5 Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 1,40 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-valinmethyl ester und 2,25 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS
(M+H)⁺ = 436, Schmelzintervall 105-115° (aus Ethylacetat).

10 Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

Umsetzung von 0,5 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 2,5 g Molekularsieb 5 A, 0,815 g (L)-Valinmethyl-
ester-Hydrochlorid und 180 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2'-
Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-valinmethylester. (DC: N3) R_r-Wert: 0,5.

15 Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,15 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-valinmethyl ester, 0,625 ml Triethylamin und 0,56 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-Valeryl-N-
[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-valinmethylester. (DC: N2) R_r-Wert: 0,63.

Beispiel 17: (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

20 Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 2,4 g N-Caproyl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-alaninmethylester und 4,05 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS:
m/e = 422 (M+H)⁺.

25 Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 2 erhalten werden:

Umsetzung von 2,0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl)-4-yl-methyl]-
(L)-alaninmethylester, 1,23 ml Triethylamin, und
1,22 ml n-Caproylchlorid liefert den N-Caproyl-
ageN- [(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-alanin-methylester. (DC: N2) R_r-Wert: 0,5.

Beispiel 18: (S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

30 Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 2,25 g N-Butyryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-alaninmethylester und 4,11 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS:
m/e = 394 (M+H)⁺.

35 Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 2 erhalten werden:

Umsetzung von 2,0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-alaninmethylester, 1,23 ml Triethylamin und
0,92 ml n-Buttersäurechlorid liefert den N-Butyryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-alanin-methylester. (DC: N2) R_r-Wert: 0,5.

Beispiel 19: (S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

40 Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 0,68 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-2-aminobuttersäuremethylester und 1,15 g Tributylzinnazid. Kristallisation aus Ether. Smp.: 102- 104°.
FAB-MS (M+H)⁺ = 422.

45 Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

Umsetzung von 3,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 14,5 g Molekularsieb 5 A, 2,23 g (L)-2-Aminobut-
tersäure-Hydrochlorid und 1075 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2'-
cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-2-aminobuttersäuremethylester. ¹H-NMR (DMSO): 0,88 ppm (t, 3 H), 1,62 ppm
(m, 2 H), 2,53 ppm (b, 1 H), 3,15 ppm (m, 1 H), 3,63 ppm (s, 3 H), 3,62 ppm (d, 2 H), 3,81 ppm (d, 1 H).

50 Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 0,54 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-2Aminobuttersäureme-
thylester, 0,33 ml Triethylamin und 0,29 ml n-Valeriansäurechlorid liefert den N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-
4-yl)-methyl]-
(L)-2-aminobuttersäuremethylester. (DC: N2) R_r-Wert: 0,52.

Beispiel 20:(S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

55 Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 4,0 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-cyclohexylalaninmethyl ester und 5,8 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1).
FAB-MS (M+H)⁺ = 490.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

Umsetzung von 9,35 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 46 g Molekularsieb 5 A, 10,0 g (L)-Cyclohexylala-
ninmethyl ester-Hydrochlorid und 3,3 g Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den
N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-
(L)-cyclohexylalaninmethyl ester. (DC: N3) R_r-Wert: 0,45.

5 Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 9,0 g N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-(L)-cyclohexylalaninmethylester, 4,33 g Triethylamin und 3,75 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl](L)-cyclohexylalanin-ester-methylester. (DC: N3) R_f -Wert: 0,55.

Beispiel 21:

(S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

10

Das Produkt kann erhalten werden analog Beispiel 3 ausgehend von 1,02 g der Verbindung aus Beispiel 20. FAB-MS: m/e = 504 (M+H)⁺.

Beispiel 22:

15 (R)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann hergestellt werden analog Beispiel 11 ausgehend von 3,8 g N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-D-valinmethylester und 6,17 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (N8). FAB-MS (M+H)⁺ = 436.

20 Das Augangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

Umsetzung von 4,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 19,3 g Molekularsieb 5 A, 3,8 g (D)-Valinmethylester-Hydrochlorid und 1,43 g Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-D-Valinmethylester. (DC: N2) R_f -Wert: 0,56.

25 Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 3,2 g N-[(2'-Cyanobiphenyl)-4-yl-methyl]-D-Valinmethylester, 1,82 ml Triethylamin und 1,6 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N2) den N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-D-Valinmethylester. FAB-MS: m/e = 407 (M+H)⁺.

Beispiel 23: N-(2-Methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

30 Unter Ueberleiten eines schwachen Stickstoffstromes wird eine Lösung von 1,6 g (4,5 mMol) rohem N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(2-methoxyethyl)-valeriansäureamid und 1,8 g (5,5 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 15 ml o-Xylool während 20-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit ca. 30 ml Toluol verdünnt, mit 15 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt und während 2 Stunden intensiv gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit 16 ml 1N wässriger Salzsäure sauer gestellt. Das ausgefallene Produkte wird durch Extraktion mit Aethylacetat isoliert. Man erhält so die rohe Titelverbindung als Oel, das aus wenig Ethylacetat kristallisiert, Smp. 120-122°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 4-[N-(2-Methoxyethyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

40 Eine Lösung von 5,45 g (20 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl in 40 ml 1,4-Dioxan wird mit 7,5 g (100 mMol) 2-Methoxyethylamin versetzt und hierauf 8-10 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem gründlichen Eindampfen im Wasserstrahlvakuum wird der Eindampfrückstand in 60 ml 2N Salzsäure gelöst und mit 60 ml Ether extrahiert. Die salzaure Lösung wird abgetrennt und mit conc. Natronlauge alkalisch gestellt. Das ausgefallene Oel wird mit Ether extrahiert, die Etherlösung mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung als Oel, das in wenig Ether gelöst und mit einer methanolischen Lösung von Salzsäure-Gas versetzt wird. Das so erhaltene kristalline Hydrochlorid wird aus 2-Propanol umkristallisiert und schmilzt bei 174-176°.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-n-valeri ansäureamid

45 Zu einem Gemisch von 3,7 g (12,2 mMol) 4-[N-(2-Methoxyethyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl-Hydrochlorid und 3,1 g (31 mMol) Triethylamin in 50 ml 1,4-Dioxan werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 1,5 g (15 mMol) n-Valerylchlorid getropft. Die Suspension wird 4-6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eindampfen im Wasserstrahlvakuum wird das Reaktionsgemisch zwischen 20 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit je 10 ml 2N Salzsäure, gesättigt r NaHCO₃-Lösung und Sol gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die so erhaltene Titelverbindung wird als Oel erhalten (R_f -W rt: 0,51 im System B7) und kann roh weiter umgesetzt werden.

Beispiel 24: N-(2-Benzylxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

55 6,5 g (15,2 mMol) rohes N-(2-Benzylxyethyl)-N-[(2'-cyan biphenyl-4-yl)-methyl]n-valeriansäureamid und 6,1 g Tri-n-butylzinnazid werden analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält so die rohe Titel-

verbindung, die nach Umkristallisation aus wenig Ethylacetat bei 109-110° schmilzt.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(2-Benzylxyethyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

Analog Beispiel 23 a) erhält man aus 2-Benzylxyethylamin (J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 1952, 41, 257) die Titelverbindung nach flash-chromatographischer Reinigung (Silicagel; Toluol-Methanol 19:1) als gelbliches Öl, das im DC im System B7 einen R_f-Wert von 0,48 aufweist.

b) N-(2-Benzylxyethyl)-N-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid

Analog Beispiel 26 b) erhält man aus 4-[N-(2-Benzylxyethyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl die Titelverbindung. Sie weist im DC-System B7 einen R_f-Wert von 0,71 auf und kann roh weiterverwendet werden.

Beispiel 25: N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-amin

15 Analog Beispiel 23 erhält man aus 2,1 g (5,8 mMol) rohem N-[2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(3-methoxypropyl)-n-valeriansäureamid und 2,3 g (6,9 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 20 ml o-Xylool und flash-chromatographischer Reinigung die Titelverbindung als dickflüssiges Öl mit einem R_f-Wert von 0,33 im DC-System B6.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(3-Methoxypropyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

Analog Beispiel 23 a) erhält man aus 3-Methoxypropylamin die Titelverbindung, die ein Hydrochlorid vom Smp. 183-184° bildet (aus 2-Propanol-Ether).

b) N-[2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(3-methoxypropyl)-n-valeriansäureamid

Analog Beispiel 23 b) erhält man aus 25 a) die Titelverbindung. Sie weist im DC-System B7 einen R_f-Wert von 0,55 auf und kann roh weiter umgesetzt werden.

25

Beispiel 26: N-(3-Benzylxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-amin

30 5,8 g (13 mMol) der Verbindung 26 b) und 5,3 g (16 mMol) Tri-n-butylzinnazid werden analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält so die rohe Titelverbindung als Öl, das aus wenig 2-Propanol-Ether zur Kristallisation gebracht wird und dann bei 112-115° schmilzt.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(3-Benzylxypropyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

Eine Lösung von 6,0 g (22 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl, 5,8 g (35 mMol) 3-Benzylxypropylamin und 3,6 g Triethylamin in 50 ml 1,4-Dioxan wird 18 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung analog Beispiel 23 a) erhält man ein Öl, das nach flashchromatographischer Reinigung (Ethanol:Ethylacetat 1:4) die Titelverbindung ergibt (DC-System B7; R_f-Wert 0,39).

b) N-(3-Benzylxypropyl)-N-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid

2,0 g (16,7 mMol) n-Valerylchlorid werden unter Kühlung mit einem Wasserbad unter Rühren in eine Lösung von 5,5 g (15,4 mMol) der Verbindung 26 a) und 4,0 g Triethylamin in 40 ml 1,4-Dioxan getropft.

40

Das Reaktionsgemisch wird 5-10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wie in Beispiel 23 b) aufgearbeitet. Man erhält so die Titelverbindung als Öl (R_f im System B7: 0,51), das für die weitere Umsetzung genügend rein ist.

Beispiel 27: N-(2-Hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-amin

45

Eine Lösung von 2,6 g (5,5 mMol) der in Beispiel 24 beschriebenen Verbindung in 90 ml 1,4-Dioxan wird unter Zusatz von insgesamt 2,0 g Palladium-auf-Kohle-Katalysator (5 %) bei Raumtemperatur solange hydriert, bis in einer DC-Kontrolle (System B6) keine Ausgangsverbindung mehr festzustellen ist (ca. 70 Stunden). Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Durch

50

Waschen der Ethylacetat-Lösung mit Wasser, Trocknen und Eindampfen im Vakuum erhält man einen farblosen Schaum, dessen ¹H-NMR-Spektrum mit der Struktur der Titelverbindung übereinstimmt und der einen R_f-Wert von 0,60 aufweist (DC-System B6).

Beispiel 28: N-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-amin

55

2,7 g (5,5 mMol) der in Beispiel 26 beschriebenen Verbindung wird in analog Beispiel 27 hydriert und aufgearbeitet. Man erhält ein gelbliches Öl, das nach flashchromatographischer Reinigung (System S2) die Titelverbindung als farblosen Schaum ergibt, die einen R_f-Wert von 0,26 aufweist (System S2).

Beispiel 29:N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

5 Eine Lösung von 9,4 g (24 mMol) rohem 2-Amino-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-N-valeryl-propansäure-methylester und 9,7 g (29 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 120 ml o-Xyol wird 30 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und dann analog Beispiel 23 aufgearbeitet. Die so als Oel erhaltene, rohe Titelverbindung wird zur Reinigung mit dem System B6 flashchromatographiert. Die so erhaltene Titelverbindung bildet einen Schaum und zeigt einen R_f -Wert von 0,39 (System B6).

10 Das Ausgangsprodukt kann beispielsweise auf folgende Weise erhalten werden:

a) 2-Amino-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-propansäure-methylester

15 Ein Gemisch von 10,9 g (40 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl, 18,4 g (120 mMol) 2-Amino-2-methyl-propansäuremethylester-hydrochlorid (D. Leibfritz et al., Tetrahedron 1982, 38, 2165) und 22 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid wird 18-20 Stunden unter Röhren in einem Bad von 80° erwärmt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen 200 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit je 30 ml Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung. Sie bildet ein Hydrochlorid vom Smp. 170-175° (aus 2-Propanol).

b) 2-Amino-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-N-valeryl-propionsäuremethylester

20 Eine Lösung von 7,4 g (24 mMol) der Verbindung 29 a) (als Base) und 3,7 g (29 mMol) Ethyldiisopropylamin in 100 ml Methylenechlorid wird unter Röhren tropfenweise mit 3,5 g (29 mMol) Valerylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20-25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis kein Ausgangsamin mehr im DC festzustellen ist (System B7). Aufarbeitung analog Beispiel 23 b) ergibt die rohe Titelverbindung als gelbliches Oel mit R_f 0,40 (System B7), welches roh weiterverwendet wird.

Beispiel 30: N-(2-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

30 393 mg N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-propansäureethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2 -MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0,15 (System N8).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) 3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-propansäureethylester

35 wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 3,135 g 3-Amino-propansäureethylester-hydrochlorid erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2 -MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0,21 (System N6).

b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-propansäure-ethylester

40 wird analog Beispiel 1 c) aus 1,542 g 3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-propansäureethylester erhalten, R_f = 0,66 (System N6).

Beispiel 31: N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

785 mg rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2-methyl-propansäuremethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt, R_f = 0,29 (System N8).

45 Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-3-Amino-2-methyl-propansäure-methylester-hydrochlorid

50 wird aus 10,312 g rac-3-Amino-2-methylpropansäure in 100 ml Methanol durch tropfenweise Zugabe von 7,3 ml Thionylchlorid erhalten, R_f = 0,30 (System N8).

b) rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-2-methyl-propansäuremethylester

55 wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 3,072 g rac-3-Amino-2-methyl-propansäuremethylester-hydrochlorid erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2 -MeOH 97:3 gereinigt, R_f = 0,31 (System N6).

c) rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2-methyl-propansäuremethylester

60 wird analog Beispiel 1 c) aus 1,542 g rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-2-methyl-propansäuremethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH_2Cl_2 -MeOH 98:2 gereinigt, R_f = 0,66 (System N6).

Beispiel 32: N-(1-Carboxy-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 2,6 g (6 mMol) des in Beispiel 29 beschriebenen Esters in 30 ml Methanol wird mit 35 ml

wässriger Natronlauge (20 %) versetzt und solange unter Rückfluss und Rühren zum Sieden erhitzt (ca. 35-40 Std.), bis der Ausgangsester im DC (System B6) nicht mehr nachzuweisen ist. Die Lösung wird klar filtriert, das Methanol wird im Vakuum abgedampft und die verbleibende wässrige Lösung mit conc. Salzsäure auf pH 1-2 gebracht. Das ausgefallene Produkt wird mit 200 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase abgetrennt, mit Sole gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels isolierte Rohprodukt wird mittels eines Gemisches Methylenchlorid 360 ml, Methanol 40 ml, Wasser 4 ml, Essigsäure 2 ml flashchromatographisch gereinigt. Die einheitlich nur das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt eingedampft und ergeben die Titelverbindung als farblosen Schaum, der im DC (System wie oben erwähnt) einen R_f -Wert von 0,33 aufweist.

Beispiel 33: N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 6,5 g (17 mMol) rohem N-[2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl]-N-(5-hydroxypentyl)-n-valersäureamid und 6,8 g (20,4 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 70 ml o-Xylool wird analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (System B6) gereinigt. Die das Produkt (R_f -Wert 0,20) enthaltenden Fraktionen werden eingedampft. Aus dem so isolierten Ammoniumsalz der Titelverbindung wird das freie Tetrazol mittels 1N Salzsäure freigesetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Man erhält so die Titelverbindung als gelblichen, glasartigen Feststoff vom R_f -Wert 0,20 (System B6), der aus Ethylacetat kristallin erhalten wird, Smp. 117-118°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(5-Hydroxypentyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

Eine Lösung von 6,8 g (25 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl und 12,9 g (125 mMol) 5-Amino-1-pantanol in 50 ml 1,4-Dioxan wird 2-3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 23 a) unter Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel ergibt die Titelverbindung als Hydrochlorid vom Smp. 189-190° (aus 2-Propanol).

b) N-[2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl]-N-(5-hydroxypentyl)-n-valeriansäureamid

Aus 5,1 g (17,3 mMol) der Verbindung 33 a) und 2,3 g (19 mMol) n-Valerylchlorid erhält man unter Verwendung von 9 ml Ethyldiisopropylamin und 50 ml Methylenchlorid analog Beispiel 26b) die Titelverbindung als Öl vom R_f 0,36 (System B7), welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 34: N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

3,390 g rac-N-[2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl]-N-valeryl-3-amino-butansäureethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt, R_f = 0,30 (System N8).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-3-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]-butansäure-ethylester

wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 4,634 ml rac-3-Amino-butansäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH 98:2 gereinigt, R_f = 0,25 (System N6).

b) rac-N-[2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl]-N-valeryl-3-amino-butansäure-ethylester

wird analog Beispiel 1 c) aus 7,070 g rac-3-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]butansäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH 99:1 gereinigt, R_f = 0,36 (System N6).

Beispiel 35:

N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-but-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

2,194 g rac-N-[2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methylbutansäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH gereinigt, R_f = 0,48 (System N8).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-2-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methylaminomethyl]-3-methylbutansäure-ethylester

wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 3,180 g rac-2-Aminomethyl-3-methylbutansäure-ethyl ster (Miyazaki et al. J. pharm. Soc. Jpn. 77, 415 (1957)) erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH 97:3 g r inigt, R_f = 0,48 (Syst m N6).

b) rac-N-[2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methylbutansäure-ethylester

wird analog Beispiel 1 c) aus 2,519 g rac-2-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methylaminomethyl]-3-methylbutansäureethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH 99:1 ger inigt, R_f = 0,67 (System N6).

Beispiel 36: N-(2-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

5 980 mg rac-N-[2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methyl-bütansäureethyl ster werden in 3,1 ml 2N NaOH während 72 Stunden auf 100° erhitzt. Neutralisieren mit 3,1 ml 2N HCl und extrahieren mit CH₂Cl₂ liefert das Produkt, R_f = 0,30 (System N8).

Beispiel 37:(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

10 4,2 g N-Valeryl-N-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-L-valinbenzylester werden in 40 ml Xylol mit 5,7 g Tri-n-butyl-zinnazid während 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Darauf wird zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wird anschliessend in 40 ml Dioxan aufgenommen, mit 400 mg Palladiumkohle (5%) versetzt und unter 15 Normaldruck bis zur Sättigung hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert, eingedampft, in Ether aufgenommen und das Produkt mit 18 ml 1N NaOH und 100 ml Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Ether gewaschen und nach Ansäuern mit einem Ueberschuss an 1N Salzsäure mit Essigester extrahiert. Umkristallisieren aus Diisopropylether liefert das reine Produkt vom Smp. 116-117°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

20 a) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-L-valinbenzylester

4,38 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 8,03 g (L)-Valinbenzylester-Toluolsulfonsäuresalz und 25 g Molekularsieb 5A werden in 80 ml Tetrahydrofuran während 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0° abgekühlt. Es werden 2,19 g Natriumcyanoborhydrid (90%), gelöst in 10 ml Methanol, zugegeben, 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Das Reaktionsgemisch wird darauf filtriert, das Filtrat eingeengt, der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit einem Ueberschuss konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Produkt wird als Hydrochlorid ausgefällt und abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Hexan 1:1 erhält man das reine Produkt vom Smp. 153-155°.

b) N-Valeryl-N-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-L-valinbenzylester

30 5,5 g N-[2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-L-valinbenzylester-Hydrochlorid, 4,33 g Diisopropylethylamin und 3 ml Valerylchlorid werden bei Raumtemperatur während 36 Stunden gerührt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, Mit Natriumbicarbonat und Sole gewaschen. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

35 Beispiel 38: In analoger Weise wie vorstehend beschrieben kann man auch die folgenden Verbindungen herstellen:

1. N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
2. N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;

40 3. N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;

4. N-(8-Hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;

5. N-(2-Methansulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;

6. N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;

7. N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;

45 8. N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;

9. N-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin; und

10. N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamo)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin.

50 Beispiel 39:N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin

3.75 g N-[2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopantan-1-carbonsäure-ethylester werden in 200 ml Xylol mit 10,4 g Tri-n-butylzinnazid versetzt und während 41 h zum Rückfluss erhitzt. Darauf wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 ml 2N NaOH-Lösung aufgenommen und 3 mal mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird sodann mit 30 ml 4N Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Das Produkt wird durch Eindampfen der zuvor über Na₂SO₄ getrockneten organischen Phase als farbloser Schaum erhalten, R_f = 0,53 (System N 8). MS (FAB): m/e 490 (M⁺+H). Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

- a) 1-Aminomethyl-cyclopantan-1-carbonsäure-ethylester wird erhalten durch hydrieren von 33 g 1-Cyano-

5 cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester (Alfred Bader Chemicals) in 330 ml Ethanol, der ca. 4% Ammoniak enthält, in Gegenwart von 10 g Raney-Nickel bei 45°C und unter Normaldruck. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird das Produkt durch Destillation erhalten, Sdp. 71-74°C bei 0.75 mbar.

10 b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-äthylester wird analog Beispiel 1 b) aus 4.15 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 4.15 g 1-Aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂-MeOH (99.5:0.5) gereinigt, R_f = 0.38 (System N 6).

15 c) N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-äthylester wird analog Beispiel 1 c) aus 4.70 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂-MeOH 99.5:0.5 gereinigt, R_f = 0.69 (System N 6).

16 Beispiel 40:

N-(2-Carboxy-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

20 0.979 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-äthylester werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 4 ml 2 N NaOH-Lösung versetzt und während 23 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zugabe von 4.5 ml 2 N Salzsäure wird eingedampft und das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂-MeOH 95:5 isoliert, R_f = 0.35 (System N 8). MS (FAB): m/e 462 (M⁺+H).

25 Beispiel 41: N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin und N-(3-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)-amin

30 0.661 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-aminocyclohexan-1-carbonsäure-äthylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂-MeOH 95:5 gereinigt, R_f = 0.33 (System N 8) für die Säure und R_f = 0.67 (System N 8) für den Ester. MS (FAB): m/e 462 (M⁺⁺H), 484 (M⁺⁺Na) bzw. m/e 490 (M⁺+H), 512 (M⁺⁺Na).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

35 a) rac-3-[2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester wird aus 2.711 g 4-Brom-methyl-2'-cyano-biphenyl und 2.055 g 3-Amino-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester in Gegenwart von N-Methyl-morpholin bei 10 minütigem Erhitzen auf 160°C erhalten. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂-MeOH 9:1 gereinigt, R_f = 0.73 (System N 8).

40 b) rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester wird analog Beispiel 1 c) aus 0.766 g rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂-MeOH 99.5:0.5 gereinigt, R_f = 0.56 (System N 6).

Beispiel 42: cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

45 2.700 g cis-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-4-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt, R_f = 0.40 (System N 8). MS (FAB): m/e 462 (M⁺⁺H).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

50 a) cis-4-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester wird analog Beispiel 1 b) aus 4.145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 5.137 g 4-Amino-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂-MeOH 99.5:0.5 gereinigt, R_f = 0.18 (System N 6).

55 b) cis-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-4-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester wird analog Beispiel 1 c) aus 2.540 g cis-4-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂-MeOH 98:2 gereinigt, R_f = 0.32 (System N 6).

56 Beispiel 43:

cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

1.350 g rac-cis-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂-MeOH

95:5 gereinigt, $R_f = 0.53$ (System N 8). MS (FAB): m/e 490 (M^++H).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

5 a) rac-cis-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1 b) aus 4.145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 5.137 g rac-cis-2-Amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH 99:1 gereinigt, $R_f = 0.24$ (System N 6).

10 b) rac-cis-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1c) aus 2.110 g rac-cis-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH 98:2 gereinigt, $R_f = 0.35$ (System N 6).

Beispiel 44: cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

15 649 mg rac-cis-N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminocyclohexan-1-carbonsäure-ethylester werden zusammen mit 10 ml Ethanol und 2 ml 2 N NaOH während 18 Std. auf 80° erhitzt. Die Mischung wird mit 2 ml 2 N HCl neutralisiert und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH (95:5) gereinigt, $R_f = 0.30$ (System N 8). MS (FAB): m/e 462 (M^++H), 484 (M^++Na).

20 Beispiel 45:

N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

25 3.28 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt. $R_f = 0.52$ (System N 8). MS (FAB): m/e 492 (M^++H), 514 (M^++Na).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

30 a) 2-Aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester wird erhalten durch Hydrieren von 12.83 g 2-Ethyl-2-cyano-buttersäure-ethylester (Pfaltz & Bauer Inc.) in 130 ml Ethanol, der 4% Ammoniak enthält, in Gegenwart von 4 g Raney-Nickel bei 44°C und unter Normaldruck. Nach Abtrennen vom Katalysator wird im Vakuum eingedampft und die dabei zurückbleibende Flüssigkeit im Vakuum destilliert. Sdp. 60-61°C bei 0.70 mbar.

35 b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester wird aus 2.711 g 4-Brom-methyl-2'-cyano-biphenyl und 4.332 g 2-Aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester analog Beispiel 41 a) erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH 97:3 gereinigt, $R_f = 0.54$ (System N 6).

c) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester wird analog Beispiel 1c) aus 3.256 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH 99:1 gereinigt, $R_f = 0.67$ (System N 6).

Beispiel 46:

40 N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

4.21 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2,2-dimethylpropionsäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 μ m) mit CH_2Cl_2 -MeOH 9:1 gereinigt, $R_f = 0.60$ (System N 8). MS (FAB): m/e 464 (M^++H), 486 (M^++Na).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

45 a) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-3-amino-2,2-dimethyl-propionsäure-ethylester wird aus 2.711 g 4-Brom-methyl-2'-cyano-biphenyl und 3.630 g 3-Amino-2,2-dimethylpropionsäure-ethylester analog Beispiel 41a) erhalten und als Rohprodukt weiterverwendet, $R_f = 0.54$ (System N 6).

50 b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2,2-dimethyl-propionsäure-ethylester wird analog Beispiel 1c) aus 3.36 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-3-amino-2,2-dimethyl-propionsäure-ethylester erhalten und extraktiv gereinigt, $R_f = 0.63$ (System N 6).

Beispiel 47:

55 N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethylen-ethyl-N-pentanoyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)-amin

0.507 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-amino-methylcyclopentan-1-carbonsäure wird in 4 ml DMF gelöst und mit 0.210 g Tyramin-hydrochlorid, 0.225 ml Hünig-Base und 0.164 g HOBT versetzt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und es werden 0.274 g EDCI hinzugefügt. Nach 48 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 75 ml Essigester aufgenommen

und mit 25 ml 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 g trocknet und im Vakuum von den Lösungsmittel befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 μm) mit CH_2Cl_2 -MeOH 95:5 gerinigt, $R_f = 0.43$ (Syst. m N 8). MS (FAB): m/e 581 (M^++H), 603 (M^++Na).

Beispiel 48:
(S)-N-[1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methyl-prop-1-yl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,5 g der Verbindung aus Beispiel 16, 0,21 g Tyramin Hydrochlorid, 0,225 ml N-Aethylidisopropylamin, 0,164 g 1-Hydroxybenzotriazol und 0,296 g Dicyclohexylcarbodiimid werden während 48 h in 4 ml DMF bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand während 1 h in einem Gemisch von 4 ml CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH 94:3:3 verrührt. Nach Eindampfen wird mittels Flashchromatographie aufgetrennt (100 g, System N6). Nach Lyophilisieren aus tert.-Butanol erhält man das Produkt als amorphes Pulver. FAB-MS: m/e = 555 (M^++H)*.

Beispiel 49:
(S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Ausgehend von 240 mg N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester und 399 mg Tributylzinnazid wird nach Flashchromatographie (B2) das Produkt erhalten. Smp. 122-124°. Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:
a) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester ausgehend von 2,5 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 4,39 g (L)-tert.-Leucinmethylester Hydrochlorid, 895 mg Natriumcyanoborhydrid (85 %) und 12,5 g Molekularsieb 5A und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. (DC-System N2) R_f Wert: 0,58.
b) N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester ausgehend von 1,2 g N-(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester, 0,65 ml Triethylamin und 0,565 ml n-Valeriansäurechlorid und anschliessender Flashchromatographie (N4). (DC-System N3) R_f Wert: 0,56.

Beispiel 50:
(S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,8 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester wird erhalten analog Beispiel 3 ausgehend von 4,4 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin die in MeOH/HCl verestert werden. Flashchromatographie (Essigester/Hexan 1:3). FAB-MS: m/e = 450 (M^++H)*.

Beispiel 51:
(S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,8 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester werden in 30 ml THF gelöst, bei 5°C mit 83 mg Lithiumborhydrid versetzt und während 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird darauf eingeeigt, mit Wasser versetzt, mit Salzsäure auf pH 2 gestellt, wobei eine weisse Fällung eintritt. Es wird mit Essigester extrahiert, mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und schliesslich mittels Flashchromatographie aufgetrennt (CH_2Cl_2 -MeOH 5: 1). FAB-MS: m/e = 422 (M^++H)*.

Beispiel 52: N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

3,3 g (7,5 mMol) rohes N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(4-phenoxybutyl)-n-valeriansäureamid und 3,0 g (9 mMol) Tri-n-butylzinnazid werden analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält die Titelverbindung, die durch Flashchromatographie (Toluol-Methanol 4: 1) noch gereinigt wird, als dickflüssiges Öl, R_f 0,50 (System B6).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:
a) 4-[N-(4-Phenoxybutyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl. Analog Beispiel 23a erhält man aus 4-Phenoxybutylamin die Titelverbindung, deren Hydrochlorid bei 103-104° schmilzt (aus Isopropanol-Aethylacetat).
b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(4-phenoxybutyl)-n-valeriansäureamid. Analog Beispiel 23b erhält man aus der unter a) beschriebenen Verbindung die Titelverbindung als gelbes Öl vom R_f Wert 0,71 (System B7), das roh weiterverwendet wird.

Beispiel 53:

N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxo-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

5

Analog Beispiel 1 werden 11,0 g (21 mMol) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-phenylglycin-benzyl ester mit 8,5 g (25,5 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 60 ml o-Xyol umgesetzt und anschliessend 3 Stunden mit 100 ml 2-n.KOH hydrolysiert. Durch Ansäuern der wässrigen Phase mit 2-n.Salzsäure und Extraktion mit Toluol erhält man die rohe Titelverbindung, die aus wenig Toluol kristallin erhalten wird. Die so erhaltenen Kristalle vom Smp. 145-148 ° enthalten 1/3 Mol-Aequivalent Toluol.

10

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) rac. N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-phenylglycin-benzylester

15

24,8 g (60 mMol) rac. Phenylglycin-benzylester-tosylat und 8,2 g (30 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl werden zusammen mit 15,5 g Diisopropylethylamin (Hünigbase) in 60 ml DMF 2 Stunden unter Rühren bei 80° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eiswasser gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Das Aethylacetat wird abgetrennt und mit 2-n.Salzsäure verröhrt. Das ölig ausfallende Hydrochlorid der Titelverbindung wird abgetrennt, mit Sodalösung in die Base übergeführt und roh weiterverwendet (R_f 0,65 in System B7).

20

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-phenylglycin-benzylester

25

9,4 g (21,7 mMol) der rohen, unter a) beschriebenen Verbindung wird zusammen mit 5,7 g (44 mMol) Hünigbase in 45 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3,14 g (26 mMol) Valeriansäurechlorid versetzt. Die Lösung wird 30-40 Stunden stehen gelassen. Aufarbeitung analog Beispiel 1c ergibt die rohe Titelverbindung als dickflüssiges Oel mit R_f -Wert 0,73 (System B7), welches roh weiterverwendet wird.

25

Beispiel 54:

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

30

Eine Lösung von 21,1 g (40 mMol) N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester in 210 ml Methanol wird unter Zusatz von 4 g Pd/C (10 %) bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert (24 Stunden). Durch Filtration und Eindampfen der Lösung erhält man die rohe Säure. Sie wird zwischen 80 ml 2-n.Kalilauge und 50 ml Aether verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, sauer gestellt und die Titelverbindung durch Extraktion mit Ethylacetat isoliert. Sie wird aus Ethylacetat kristallin erhalten und zeigt einen Schmelzintervall von 105-115 ° und eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20}$ 69,95°±0,05° (c = 1 % in Methanol).

35

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]--(L)-valinbenzylester

40

Eine Lösung von 13,6 g (50 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl, 22,8 g (60 mMol) (L)-ValOBz-Tosylat und 34 ml Hünigbase in 100 ml DMF wird 1 Stunde bei 80° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt, auf 300 ml Eiswasser gegossen und mit 150 ml Ethylacetat extrahiert. Durch Waschen des Extraktes mit wässriger Kaliumbicarbonatlösung, Trocknen und Eindampfen erhält man die rohe Titelverbindung als Oel, das ein Hydrochlorid vom Smp. 172-173° bildet.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester

45

6,2 g (15,5 mMol) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]--(L)-valinbenzylester und 8,0 ml Hünigbase, gelöst in 50 ml Methylenchlorid werden unter Rühren mit 2,3 ml Valeriansäurechlorid versetzt und analog Beispiel 29b weiterbearbeitet. Man erhält so die Titelverbindung als gelbes Oel, das roh weiterverarbeitet wird (R_f -Wert 0,51, Toluol-Methanol 19: 1)

c) (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

50

6,6 g (13,6 mMol) roher N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester und 6,0 g (18 mMol) Tributylzinnazid werden in 75 ml o-Xyol 48 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach 24 Stunden erfolgt ein Zusatz von 2,0 g Tributylzinnazid. Aufarbeitung analog Beispiel 23 unter Verwendung von 110 ml 1-n.Kalilauge während 20 Minuten ergibt die Titelverbindung als gelbliches Oel, das einen R_f -Wert von 0,40 (System S2) und eine optische Drehung $[\alpha]_D^{20}$ - 36,6° (c = 1 % in Methanol) aufweist.

55

Beispiel 55:

(S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 91 g (ca. 100 mMol) rohem N-[(2'-(1-Triphosphorylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-

5 N-valeryl-(L)-valinbenzylester in 300 ml Dioxan wird bei 60° mit 300 ml 1-n. Salzsäure versetzt und 2 Stund n bei 60° gehalten. Das Dioxan wird hierauf im Vakuum abgedampft und die wässrige Phas mit 2-n. Kalilauge alkalisch gestellt. Neutrale Teil werden mit Aether extrahiert. Die Wasserphase ergibt durch Ansäuern und Extraktion mit Ethylacetat die rohe Titelverbindung als Oel (R_r 0,40 im System S2).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsw ise wie folgt hergestellt werden:

a) N-[2'-(1-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]--(L)-valinbenzylester

10 Analog Beispiel 57a erhält man aus 4-Brommethyl-2'-(1-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl die Titelverbindung (R_r 0,78 im System B6), die roh weiterverwendet wird.

b) N-[2'-(1-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester

15 Die unter a) erwähnte Verbindung wird mit 2,5 Aequivalenten Valeriansäurechlorid und 5 Aequivalenten Hünigbase in Methylenechlorid analog Beispiel 29b umgesetzt und aufgearbeitet. Die so erhaltene Titelverbindung wird roh weiterumgesetzt.

15 Beispiel 56: N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

20 Eine Lösung von 2,1 g (4,2 mMol) 2-Amino-N-butyryl-2-methyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl)methyl]-propansäurebenzylester in 20 ml Methanol wird unter Zusatz von 0,2 g Pd/C (10 %) bei 5 bar Anfangsdruck hydriert, bis der Ausgangsbenzylester im DC (System B6, S2) nicht mehr nachzuweisen ist. Durch Filtration, Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstandes aus CH₃CN erhält man die Titelverbindung vom Smp. 187- 189°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 2-Amino-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-propansäure-benzylester

25 Analog Beispiel 29a erhält man unter Verwendung von 2-Amino-2-methyl-propansäurebenzylester-tosylat die Titelverbindung, die ein Hydrochlorid vom Smp. 200-202° (Ethylacetat-4-n.HCl in absolutem Ethanol) bildet.

b) 2-Amino-N-butyryl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-2-methylpropansäure-benzylester

30 Eine Lösung von 6,3 g (15 mMol) des Hydrochlorids der unter a) beschriebenen Verbindung und 10,2 ml (60 mMol) Hünigbase in 60 ml Methylenchlorid wird mit 1,8 g (16 mMol) Buttersäurechlorid versetzt und über Nacht gerührt. Durch weitere Zusätze von Säurechlorid und Hünigbase wird die Reaktion vervollständigt. Aufarbeitung analog Beispiel 23b ergibt die Titelverbindung, die roh weiterumgesetzt wird.

c) 2-Amino-N-butyryl-2-methyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-propansäure-benzylester

35 Aus der unter b) beschriebenen Verbindung (6 g, roh) und 5,2 g Tributylzinnazid in 50 ml o-Xylo erhält man analog Beispiel 23 die Titelverbindung vom Smp. 203-204° (aus Ethylacetat).

Beispiel 57: N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

40 Analog Beispiel 33 erhält man aus N-[2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(4-hydroxybutyl)-n-valeriansäureamid die Titelverbindung vom Smp. 110-111° (aus Ethylacetat).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 4-[N-(4-Hydroxybutyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

45 Analog Beispiel 33a) erhält man unter Verwendung von 4-Aminobutanol die Titelverbindung als Oel (R_r 0,18 in System B7), das roh weiterverwendet wird.

b) N-[2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(4-hydroxybutyl)-n-valeriansäureamid

50 Analog Beispiel 33b) erhält man aus der unter a) beschriebenen Verbindung die Titelverbindung als Oel (R_r 0,37) das roh weiter umgesetzt wird.

Beispiel 58:

50 (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[3-brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoyl-amin

55 Eine Lösung von 4,5 g (8 mMol) N-[3-Brom-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl(L)-valinbenzylester und 3,4 g (10,4 mMol) Tributylzinnazid in 50 ml Xylo wird 20 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 54 und "flash"-Chromatographische Reinigung (Toluol-Methanol 4: 1) ergibt die Titelverbindung als farblosen Schaum (R_r-Wert 0,57, System S2).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 3'-Brom-4'-methyl- 1,1'-biphenyl-2-carbonitri

55 Eine Suspension von 21,0 g (0,157 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 800 ml Tetrachloräthan wird mit 25,0 g (0,129 Mol) 4'-Methyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitri versetzt und unter Rühren auf 60° Innentem-

peratur gebracht. Sobald das Aluminiumchlorid in Lösung gegangen ist, wird bei 60° Innentemperatur eine Lösung von 20,7 g (0,129 Mol) Brom in 100 ml Tetrachloräthan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 60° gerührt. Nach Zusatz von weiteren 6,2 g Aluminiumchlorid und Erwärmen auf 60-70° lässt sich in DC (Toluol) kein Ausgangsmaterial mehr feststellen. Das Reaktionsgemisch wird hierauf unter Eis-
kühlung mit 20 ml conc. Salzsäure zersetzt, die organische Phase abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Der dunkle Rückstand wird in Aethylacetat gelöst, mit Wasser und Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch gereinigt, wodurch 22,0 g (62 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten werden, Smp. 104-106° (aus Cyclohexan).

b) 3'-Brom-4'-brommethyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitri

In einer Lösung von 8,9 g (0,033 Mol) 3'-Brom-4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitri in 900 ml Tetrachloräthan werden nach Zugabe von 0,1 g Benzoylperoxid unter UV-Bestrahlung bei 100-110° 5,6 g (0,035 Mol) Brom, gelöst in 20 ml Tetrachloräthan, getropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Aethylacetat umkristallisiert und ergibt 4,1 g der Titelverbindung vom Smp. 152-153°.

c) N-[(3-Brom-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester

Eine Lösung von 4,63 g (12,2 mMol) (L)-Valinbenzylester-tosylat und 4,8 ml Hünig-Base in 20 ml DMF wird mit einer Lösung von 3,3 g (9,4 mMol) der unter b) beschriebenen Verbindung versetzt und 4 Stunden bei 100° gerührt. Aufarbeitung analog Beispiel 54a und "flash"-chromatographische Reinigung (n-Hexan-Ethylacetat 4:1) führen zur Titelverbindung als rotbraunem Öl mit R_f 0,21 (n-Hexan-Ethylacetat 4:1).

d) N-[(3-Brom-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valin benzylester

Aus der unter c) erwähnten Verbindung erhält man analog Beispiel 54b die Titelverbindung als gelbes Öl mit R_f 0,17 (n-Hexan-Ethylacetat).

Beispiel 59:

(S)-N-[3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin

Eine Lösung von 2,4 g (4 mMol) N-[(3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valin-benzylester in 90 ml Dioxan wird unter Zusatz von 1,2 g Pd/C (10 %) bei 5 bar und Zimmertemperatur bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert. Nach dem Eindampfen der filtrierten Lösung wird der Eindampfrückstand in 2-n.Natronlauge gelöst, mit Äther extrahiert und die Wasserphase mit 2-n. Salzsäure sauer gestellt. Durch Extraktion mit Ethylacetat, Trocknen und Eindampfen erhält man die Titelverbindung als farblosen Schaum (R_f 0,40, System S2). FAB-MS: m/e = 514 ($M+H$)⁺.

Beispiel 60: N-(2-Acetylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

9,9 g (22 mMol) rohes N-(2-Acetylamino-ethyl)-N-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid und 12,3 g (37 mMol) Tributylzinnazid werden in 100 ml Xylogemisch 30 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der sich abscheidende Niederschlag wird nach dem Abkühlen durch Dekantieren isoliert und anschliessend durch Verteilen zwischen 100 ml Ether und 100 ml 1-n.Kalilauge in Lösung gebracht (3-4 Stunden). Aus der wässrigen, alkalischen Phase wird die Titelverbindung durch Ansäubern mit 2-n.HCl und Extraktion mit viel Ethylacetat isoliert und durch "flash"-Chromatographie (System S2) gereinigt. Man erhält so die Titelverbindung als Feststoff mit einem Schmelzintervall von 74-80°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) N-[2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methylamino)ethyl]-acetamid

Aus 9,2 g (90 mMol) 2-Aminoethylacetamid und 8,1 g (30 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl in 100 ml Dioxan erhält man analog Beispiel 23a die Titelverbindung als Öl, das roh weiterverwendet wird.

b) N-[(2-Acetylamino-ethyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid

Eine Lösung von 4,2 g (8,8 mMol) der unter a) erwähnten Verbindung und 5,0 ml Hünig-Base in 40 ml Methylenechlorid wird mit 2,4 g (20 mMol) Valeriansäurechlorid versetzt und 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 23b und "flash"-chromatographische Reinigung (n-Hexan-Ethylacetat 4:1) ergeben die Titelverbindung als gelbes Öl mit R_f 0,17 (n-Hexan-Ethylacetat 4:1).

Beispiel 61:

N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethylene-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,490 g N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure wird in 20 ml 1-Butanol gelöst, mit Molekularsieb 4Å sowie 0,5 ml 4N Salzsäure versetzt und 48 Stunden

zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und an Kieselgel 60 (40-63 μm) mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 95:5 gereinigt, $R_f = 0,73$ (System N8). MS(FAB): m/e 518 (M^++H), 540 (M^++Na).

5

Beispiel 62:

N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

8,70 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclohexan-1carbonsäureethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 μm) mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 95:5 gereinigt, $R_f = 0,66$ (System N8). MS (FAB): m/e 504 (M^++H), 526 (M^++Na), 542 (M^++K).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) 1-Aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester wird erhalten durch hydrieren von 72,08g 1-Cyano-cyclohexan-1-carbonsäureethylester (T. Kurihara et al. Tet. Lett. 1976, 2455) in 600 ml Aethanol, der ca. 4 % Ammoniak enthält, in Gegenwart von 20 g Raney-Nickel bei 45°C und unter Normaldruck. Nach Entfernen des Katalysators und Lösungsmittels wird das Produkt durch Destillation erhalten, Siedepunkt 72-75°C bei 0,3 mbar.

b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester wird analog Beispiel 41a) aus 5,422 g 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl und 9,264 g 1-Aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 μm) mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 97,5:2,5 gereinigt, $R_f = 0,67$ (System N6).

c) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-1-carbonsäureethylester wird analog Beispiel 1c) aus 7,12 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethylcyclohexan-1-carbonsäureethylester erhalten und extraktiv gereinigt, $R_f = 0,68$ (System N6).

25

Beispiel 63:

N-(2-Benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,507 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopantan-1-carbonsäure wird analog Beispiel 48 mit 0,214 g Benzylamin umgesetzt und das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 μm) mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 95:5 gereinigt, $R_f = 0,49$ (System N8). MS (FAB): m/e 551 (M^++H), 573 (M^++Na).

35

Beispiel 64: N-(2-Carboxy-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

40

1,146 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethyl-ester werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 4,66 ml 2N NaOH-Lösung versetzt und 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zugabe von 4,66 ml 2N Salzsäure wird eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel 60 (40-63 μm) mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 80:20 isoliert, $R_f = 0,38$ (System N8). MS (FAB): m/e 486 (M^++Na), 502 (M^++K).

Beispiel 65:

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

45

0.34 g N-Carboethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin-benzylester und 0.17 g Palladiumkohle (10%) werden in 10 ml Tetrahydrofuran unter Normaldruck 20 Stunden bis zur Sättigung hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (25 g Kieselgel, Fließmittel B1) gereinigt. Amorphes Produkt FAB-MS: $m/e = 424$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

50

a) N-Carboethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester

10,0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester werden in 150 ml Chloroform gelöst und bei 0° mit 8,2 ml Diisopropylethylamin versetzt. Man gibt 2,4 ml Chlorameisensäureethylester zu und erhitzt während 3 Stunden zum Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird mit 0,1 M-Salzsäure und Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt. Amorphes Produkt. DC (System N3) R_f -Wert: 0,45.

55

b) N-Carboethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester

10,0 g N-Carboethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 9,2 g Tributylzinnazid werden in 150 ml Xylol 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und der Rückstand während 15 Minuten in 5M etherischer Salzsäure verrührt. Man engt wieder ein, löst den Rückstand in Ethanol und extrahiert mit kalter 4M Kalilauge. Die Wasserphase wird sauer gestellt und mit Essigester extrahiert. Diese Essigesterphase wird mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und

eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (250 g Kieselgel, Fliessmittel N6) gereinigt. Amorphes Produkt, DC (System N6) R_f -Wert: 0.22.

5

Beispiel 66:

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 ausgehend von 0.14 g N-Carbopropoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin und 0.07 g Palladiumkohle wird nach Flashchromatographie (B1) das amorphe Produkt erhalten. FAB-MS: m/e = 438 (M+H⁺).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

- N-Carbopropoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin -benzylester ausgehend von 1.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester 0.8 ml Diisopropylethylamin und 0.34 ml Chlorameisen-säurepropylester und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. Amorphes Produkt. DC (System N2) R_f -Wert: 0.38.
- N-Carbopropoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 1.04 g N-Carbopropoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 1.1 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie mit dem System N6. Amorphes Produkt, DC (System N6) R_f -Wert: 0.21.

Beispiel 67:

(S)-N-Butyloxycarbonyl-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 ausgehend von 0.40 g N-Carbobutoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin und 0.20 g Palladiumkohle wird nach Flashchromatographie (B1) das amorphe Produkt erhalten. FAB-MS: m/e = 452 (M+H⁺).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

- N-Carbobutoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin -benzylester ausgehend von 1.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester 0.8 ml Diisopropylethylamin und 0.34 ml Chlorameisen-säurebutylester und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. Amorphes Produkt. DC (System N2) R_f -Wert: 0.41.
- N-Carbobutoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 1.05 g N-Carbobutoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 1.05 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie mit dem System N6. Amorphes Produkt, DC (System N6) R_f -Wert: 0.17.

Beispiel 68:

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 ausgehend von 2.40 g N-Carbomethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin und 0.50 g Palladiumkohle wird nach Flashchromatographie (B1) das amorphe Produkt erhalten. FAB-MS: m/e = 410 (M+H⁺).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

- N-Carbomethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin -benzylester ausgehend von 4.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester 3.3 ml Diisopropylethylamin und 0.78 ml Chlorameisen-säuremethylester und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. Amorphes Produkt. DC (System N3) R_f -Wert: 0.34.
- N-Carbomethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 3.21 g N-Carbomethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 3.50 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie mit dem System N6. Amorphes Produkt, DC (System N6) R_f -Wert: 0.26.

Beispiel 69:

In analoger Weise wie in Beispiel 47 beschrieben kann man auch das N-(2-Diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f -Wert: 0.47 (System N8)] herstellen.

Beispiel 70:

5 In analoger Weise wie in Beispiel 47 beschrieben kann man auch das N-(2-Methyl-2-morpholin-4-ylcarbonyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f -Wert: 0,61 (System N8)] herstellen.

Beispiel 71:

10 In analoger Weise wie in Beispiel 64 beschrieben kann man auch das N-(2-Carboxy-2-methyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f -Wert: 0,39 (System N8)] herstellen.

Beispiel 72:

15 In analoger Weise wie in Beispiel 40 beschrieben kann man auch das N-(2-Carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f -Wert: 0,33 (System N8)] herstellen.

Beispiel 73:

20 Eine Lösung von 1,5 g (2,8 mmol) N-(1-Benzylloxycarbonylcyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in 20 ml Dioxan wird unter Zusatz von 0,3 g Pd/C (10%) in analoger Weise wie in Beispiel 56 beschrieben hydriert. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; System S2) erhält man das N-(1-Carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines Schaumes [R_f -Wert: 0,29 (System S2)].

25 Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

- a) Ein Gemisch aus 2,72 g (10 mmol) 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl, 2,63 g (12 mmol) 1-Aminocyclopentancarbonsäurebenzylester, 3,4 ml (20 mmol) Hünigbase und 10 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren 2 Stunden auf 130 bis 140° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf 50 ml Eiswasser gegossen. Durch Extraktion mit Ethylacetat erhält man das rohe N-(1-Benzylloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin, das ein zwischen 180 und 182° (Ethanol/Diethylether) schmelzendes Hydrochlorid bildet.
- b) Eine Lösung von 2,9 g (6,5 mmol) N-(1-Benzylloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin-hydrochlorid und 4,4 ml (26 mmol) Hünigbase in 50 ml Ethylacetat wird mit 1,1 g (9 mmol) Pentanoylchlorid versetzt und das Gemisch 15 Stunden bei 25 bis 30° gerührt. Nach Zusatz von weiteren 0,5 g Pentanoylchlorid wird weitere 8 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 10 ml wässriger Ammoniaklösung (5%) versetzt und 0,5 Stunden gerührt. Die Ethylacetatphase wird abgetrennt, nacheinander mit 2 N-Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so das N-(1-Benzylloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin in Form eines braunen Oels [R_f -Wert: 0,53 (System B7)], das in roher Form weiterumgesetzt wird.
- c) Ein Gemisch aus 3,2 g (6,5 mmol) N-(1-Benzylloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin, 3,3 g (9,8 mmol) Tributylzinnazid und 35 ml o-Xylool wird 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung des Gemisches in analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben ergibt das N-(1-Benzylloxycarbonylcyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines gelben Oels [R_f -Wert: 0,37 (System S2)], das in roher Form weiterumgesetzt werden kann.

Beispiel 74:

50 Eine Lösung von 2,4 g (4,3 mmol) N-(1-Benzylloxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in 40 ml Dioxan wird unter Zusatz von 0,5 g Pd/C (10%) in analoger Weise wie in Beispiel 73 beschrieben hydriert und aufgearbeitet. Man erhält so das N-(1-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form von farblosen Kristallen (aus Ethylacetat), die zwischen 134 und 136° schmelzen.

55 Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

- a) Das N-(1-Benzyl xycarbonylcyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin, das ein zwischen 164 und 166° (Isopropanol) schmelzendes Hydrochlorid bildet, erhält man in analoger Weise wie in Beispiel 73a) beschrieben.
- b) Eine Lösung von 2,9 g (6,8 mmol) N-(1-Benzylloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin und 4,4 ml (26 mmol) Hünigbase in 50 ml Ethylacetat wird mit 1,1 g (9 mmol) Pentanoylchlorid versetzt

und das Gemisch 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml wässriger Ammoniaklösung (2 N) versetzt und 1 Stunde gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander mit 2 N-Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so das N-(1-Benzylloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin in Form eines braunen Oels [R_f -Wert: 0,44 (Toluol/Methanol = 19:1)], das in roher Form weiterumgesetzt wird.

c) Ein Gemisch aus 3,3 g (6,5 mmol) N-(1-Benzylloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin, 4,1 g (12,3 mmol) Tributylzinnazid und 30 ml o-Xylool wird 44 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung des Gemisches in analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben ergibt das N-(1-Benzylloxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form von hellbraunen Kristallen, die zwischen 189 und 190° (aus Ethylacetat/Diethylether) schmelzen.

15 Beispiel 75:

In analoger Weise wie in Beispiel 74 beschrieben kann man auch das N-(1-Carboxy-1-ethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [heller Schaum; R_f -Wert: 0,35 (System S2)] herstellen.

20 Beispiel 76:

170 mg (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-5-benzylloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 5 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 170 mg Palladium/Kohle (10%) versetzt und das Gemisch unter Normaldruck und bei Raumtemperatur bis zur Sättigung hydriert. Das Gemisch wird über Hyflo filtriert und das Filtrat eingedampft, wodurch das reine (S)-N-(5-Amino-1-carboxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines weissen Schaumes erhalten wird [MS (FAB): m/z = 465, ($M + H$) $^+$].

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

30 a) 5,0 g (S)-2-Amino-6-benzylloxycarbonylamino-hexansäwebenzylester werden in 250 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird mit 4,33 ml N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin versetzt und das Gemisch auf 80° erwärmt, 30 Minuten gerührt, mit 4,44 g 4-Brommethyl-2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl versetzt, 16 Stunden bei 80° gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat aufgearbeitet. Die organische Phase wird getrocknet und mittels Flashchromatographie gereinigt (200 g Kieselgel; System N4). Das (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-5-benzylloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin wird in Form eines braunen Oels erhalten [R_f -Wert: 0,18 (System N3)].

b) 1,1 g (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-5-benzylloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wird auf 0° gekühlt und mit 0,408 ml N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin und anschliessend mit 0,29 ml Pentanoylchlorid versetzt. Man röhrt das Gemisch 15 Minuten in einem Eisbad und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Gemisch wird dann mit CH_2Cl_2 verdünnt, nacheinander mit 1 N-Natronlauge, 1 N-Salzsäure, Wasser und Sole gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (200 g Kieselgel; System N3) erhält man das (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-5-benzylloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines bräunlichen Oels [R_f -Wert: 0,34 (System N2)].

c) 1,07 g (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-5-benzylloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 15 ml Dioxan gelöst. Diese Lösung wird mit 1,5 ml einer Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (7 N) versetzt und das Gemisch 4,5 Stunden bei 40° gerührt, eingedampft und mittels Flashchromatographie gereinigt (200 g Kieselgel; System N6). Man erhält so das (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-5-benzylloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f -Wert: 0,42 (System N7)].

55 Beispiel 77:

Ein Gemisch aus 3,64 g N-Butansulfonyl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-ethylcarbonyl-2,2-pentamethyl-n-ethyl)-amin, 5,0 g Tributylzinnazid und 20 ml o-Xylool wird 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch eingedampft. Der Rückstand wird mit 20 ml methanolischer Salzsäure (3 N) versetzt und das Gemisch 1 Stund gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die Etherlösung wird mit 1 N-Natronlauge extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salz-

5
säure auf pH 3 angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt (220 g Kieselgel; 10
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton} = 9:1$). Kristallisation aus Pentan liefert das N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 121° (Zersetzung)].

15
Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:
10
a) 3,0 g 1-Aminomethyl-1-ethoxycarbonyl-cyclohexan werden in 25 ml CHCl_3 gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur mit 0,7 ml Butansulfonylchlorid versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die etherische Phase wird nacheinander mit 1 N-Salzsäure und Wasser extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der gelbe harzige Rückstand, das rohe N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin [R_f -Wert: 0,64 (System N2)], kann ohne weitere Reinigung weiterumgesetzt werden.
15
b) 3,75 g N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird mit einem Eisbad gekühlt und mit 309 mg Natriumhydrid-Dispersion (80% in Öl) versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur werden 3,5 g 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl zugegeben. Das Gemisch wird 30 Stunden bei Raumtemperatur und dann 4 Stunden bei 60° gerührt und nach dem Abkühlen eingeengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die etherische Phase wird nacheinander mit 1 N-Salzsäure und Wasser extrahiert, getrocknet und eingeengt. Flashchromatographie des Rückstands (300 g Kieselgel; Hexan/tert.-Butylmethylether = 4:1) liefert das reine N-Butansulfonyl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin in Form eines gelben Harzes [R_f -Wert: 0,46 (Hexan/tert.-Butylmethylether = 1:1)].

25 Beispiel 78:

30 1,8 g N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 50 ml Methanol/Wasser (1:1) aufgenommen. Das Gemisch wird mit 5,0 g Natriumhydroxid versetzt, 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Diethylether/Hexan liefert das reine N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 123° (Zersetzung)].

35 Beispiel 79:

40 In analoger Weise wie in Beispiel 77 beschrieben kann man auch das N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 104°) herstellen.

45 Beispiel 80:

50 In analoger Weise wie in Beispiel 78 beschrieben kann man auch das N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 137°) herstellen.

45 Beispiel 81:

55 In analoger Weise wie in Beispiel 77 beschrieben kann man auch das (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin herstellen, ausgehend von (S)-2-Aminopropanäsäure-tert.-butylester.

50 Beispiel 82:

55 750 mg (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden 24 Stunden bei 0° mit salzaurem Eisessig (1,9 N) behandelt. Eindampfen des Gemisches und Flashchromatographie des Rückstands (100 g Kieselgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethylacetat}/\text{Toluol}/\text{Ammoniumsäure} = 40:40:20:4$) liefert das (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines weißen amorphen Pulvers [Smp.: 90° (Zersetzung bei 127°)].

Beispiel 83:

5 In analoger Weise wie in den Beispielen 77 und 37 beschrieben kann man auch das (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 103° (Zersetzung)] herstellen, ausg. hend von (S)-2-Amino-3-methyl-butansäurebenzylester-p-toluolsulfonat.

Beispiel 84:

10 In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1-Aminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 177 bis 178°) herstellen.

Beispiel 85:

15 In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(2-Methyl-1-methylaminocarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 183 bis 184°) herstellen.

Beispiel 86:

20 In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1-Dimethylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 179 bis 180°) herstellen.

Beispiel 87:

25 In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(2-Methyl-1-morpholin-4-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 130° (Zersetzung)] herstellen.

Beispiel 88:

30 In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben kann man auch das (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoylamin (Smp.: 66 bis 68°) herstellen.

Beispiel 89:

35 In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1,2-Dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 303 bis 305°) herstellen.

Beispiel 90:

40 In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-(5-oxpent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 108 bis 109°) herstellen.

Beispiel 91:

45 In analoger Weise wie vorstehend beschrieben kann man auch die folgenden Verbindungen herstellen:

1. (S)-N-(1-Carboxy-3-phenyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 124 bis 125°);
2. (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 86 bis 87°);
3. (R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 77 bis 78°);
4. (S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
5. N-Pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
6. N-Pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
7. (S)-N-(1-Carboxy-4-guanidino-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;

5 amin-hydrochlorid [R_f -Wert: 0,34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konzentriertes Ammoniak} = 20:10:1$]);

8. N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;

9. N-(1-Benzylloxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 203 bis 204°);

10. (S)-N-(1-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: >300°);

11. N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;

12. (S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;

13. (S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 109 bis 111 °);

14. (S)-N-(2-Benzylxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;

15. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]-amin (Smp.: 78 bis 79°);

16. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 97 bis 98°);

20. 17. (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydrochinol-1-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 100 bis 110°);

18. (S)-N-(2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 100°);

25. 19. (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 122°);

20. 21. N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f -Wert: 0,45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 4:1$]);

21. N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f -Wert: 0,64 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 4:1$]); und

30. 22. N-(2-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [R_f -Wert: 0,32 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 4:1$)].

Beispiel 92:

35 Tabletten, enthaltend je 50 mg Wirkstoff, z.B. (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 10000 Tabletten):

40	Wirkstoff	500,0 g
	Lactose	500,0 g
	Kartoffelstärke	352,0 g
	Gelatine	8,0 g
	Talk	60,0 g
45	Magnesiumstearat	10,0 g
	Siliciumdioxid (hochdispers)	20,0 g
	Ethanol	q. s.

Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das hochdisperse Siliciumdioxid zu und presst das Gemisch zu Tabletten von je 145,0 mg Gewicht und 50,0 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilkernen zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 93:

55 Lacktabletten, enthaltend je 100 mg Wirkstoff, z.B. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):

5	Wirkstoff	100,00 g
	Lactose	100,00 g
	Maisstärke	70,00 g
	Talk	8,50 g
	Calciumstearat	1,50 g
10	Hydroxypropylmethylcellulose	2,36 g
	Schellack	0,64 g
	Wasser	q. s.
	Dichlormethan	q. s.

Der Wirkstoff, die Lactose und 40 g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15 g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 280 mg) verpresst und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Dichlormethan lackiert (Endgewicht der Lacktablette: 283 mg).

20 Beispiel 94:

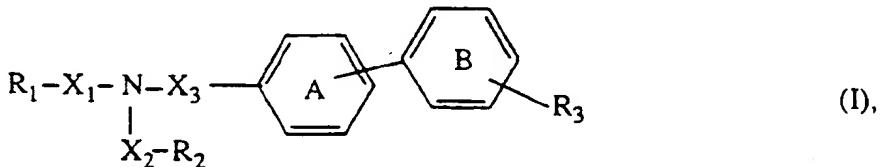
In analoger Weise wie in den Beispielen 92 und 93 beschrieben können auch Tabletten und Lacktabletten, enthaltend eine andere Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer Verbindung der Formel I, z.B. gemäss einem der Beispiele 1 bis 91, hergestellt werden.

25

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel

30



35

worin R₁ einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X₁ für CO, SO₂ oder -O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X₂ einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatisch n Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann; R₂ gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, S(O)_m-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH₂ bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X₃ einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet; R₃ Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO₃H, PO₂H₂, PO₃H₂ oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform.

40

2. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R₁ einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X₁ für CO oder SO₂ steht; X₂ einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann; R₂ gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes

5 Hydroxy, $S(O)_m$ -R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

10 3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R_1 einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R_2 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verestertes Hydroxy, $S(O)_m$ -R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 - CH_2 - bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

15 4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 Alkylen oder Alkyldien bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxy-methylen; R_2 Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxy-methylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$ -R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 - CH_2 - bedeutet; und R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Niederalkenyoxy-niederalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl, in freier Form oder in Salzform.

20 5. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin X_2 Alkylen oder Alkyldien bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkyldien durch C_2 - C_6 -Alkylen überbrückt sein kann und wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe

25 30 35 40 45 50 55

5 Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Nied-
ralkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch
10 Oxyniederalkylenoxymethylen, oder X_2 C_3 - C_7 -Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder Niederalkyli-
den b deutet; die Variablen X_1 , R_1 , R_2 , und R_3 die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen
15 haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschließlich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend
angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

10 6. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO, SO_2 oder -O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I ein-
gezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X_2 C_1 - C_{10} -Alkylen oder C_1 - C_7 -Alkyliden, die gegebenen-
falls substituiert sind durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3-
15 bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-,
Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbo-
nyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl
20 oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl
oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylnie-
deralkoxy-, Niederalkenyoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe
gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert
25 oder durch Niederalkylen, das gegebenenfalls an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem Ben-
zolring kondensiert ist, oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Amino-
gruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander
disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalka-
noyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl,
30 Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$ -R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Ami-
nogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander
disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl,
35 SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste ein-
schließlich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere
Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen
oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

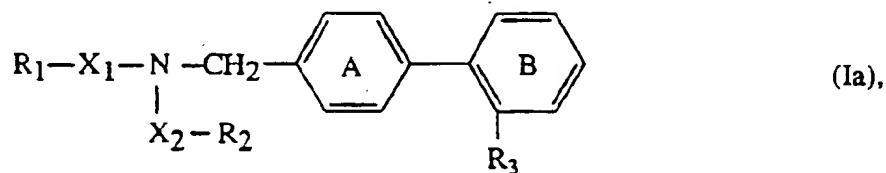
7. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1 der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 C_1 - C_{10} -Alkylen oder C_1 - C_7 -Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch
40 Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyra-
zolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls
45 zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe
gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein
können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-
50 carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono-
oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen
disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono-
oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen
55 disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Ben-
zolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy,
Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m$ -R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl,
Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder
unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist;
60 R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hete-
ro-)aromatische Reste einschließlich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind
durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls
durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier
Form oder in Salzform.

8. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin X_2 C_1 - C_{10} -Alkylen oder C_1 - C_7 -Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridyrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxynderalkyl noxym thylen substituiert sein können, wobei i in C-Atom von Alkylen bzw. Alkyliden durch C_2 - C_6 -Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3 - C_7 -Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet; die Variablen X_1 , R_1 , R_2 , R_3 die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

9. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin die Variablen R_1 , X_1 , R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet und R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Amino, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Niederalkansulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy bedeutet; X_3 $-CH_2-$ bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

10. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C_2 - C_6 -Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3 - C_7 -Cycloalkylen bedeutet; die Variablen X_1 , X_3 , R_1 , R_2 und R_3 die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

11. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel

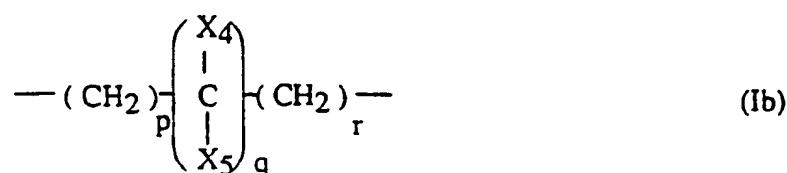


worin die Variablen R_1 , X_1 , X_2 , R_2 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

45 12. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel 1a, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy oder 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkylen durch C_2 - C_6 -Alkylen, insbesondere C_4 - C_5 -Alkylen, überbrückt s in kann, oder worin X_2 C_3 - C_7 -Cycloalkylen bedeutet; die Variablen R_1 , X_1 , R_2 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

50

13. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel 1a, worin X_2 für die Gruppe der Formel



steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X₄ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet; und X₅ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R₂ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R₁, X₁ und R₃ die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

14. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X₄ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet; und X₅ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; oder X₄ und X₅ gemeinsam für C₂-C₆-Alkylen, insbesondere C₄-C₅-Alkylen, stehen; oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen, insbesondere C₂-C₆-Cycloalkylen, bedeutet; R₂ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl; Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R₁, X₁ und R₃ die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

15. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R₁ Niederalkyl, insbesondere C₃-C₅-Alkylen, oder Niederalkenyl, insbesondere C₃-C₅-Alkenyl, bedeutet; X₁ für CO oder ferner SO₂ steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X₄ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkylen, oder Phenyl bedeutet; und X₅ Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C₁-C₄-Alkylen, bedeutet; oder X₄ und X₅ gemeinsam C₂-C₆-Alkylen, wie C₄-C₅-Alkylen, bedeuten; oder X₂ C₃-C₇-Cycloalkylen, wie C₅-C₆-Cycloalkylen, bedeutet; R₂ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie C₂-C₅-Alkoxy carbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C₁-C₄-alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₅-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C₁-C₄-Alkoxy, bedeutet; und R₃ Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

16. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R₁ Niederalkyl, insbesondere C₃-C₅-Alkylen, oder Niederalkenyl, insbesondere C₃-C₅-Alkenyl, bedeutet; X₁ für CO oder ferner SO₂ steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X₄ gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkylen, oder Phenyl bedeutet; und X₅ Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C₁-C₄-Alkylen, bedeutet; R₂ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie C₂-C₅-Alkoxy carbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C₁-C₄-alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₅-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C₁-C₄-Alkoxy, bedeutet; und R₃ Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

17. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R₁ Niederalkyl, insbesondere C₃-C₅-Alkylen, oder ferner Niederalkenyl, insbesondere C₃-C₅-Alkenyl, bedeutet; X₁ für CO oder ferner SO₂ steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für eine ganze Zahl von 1 bis 8 und q sowie r für 0 stehen; R₂ Hydroxy, Niederalkoxy, wie C₁-C₄-Alkoxy, Phenylniederalkoxy, wie Phenyl-C₁-C₄-alkoxy, Phenoxy, Niederalkanoylamino, wie C₁-C₄-Alkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino, wie Phenyl-C₁-C₄-alkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, wie C₁-C₄-Alkansulfonylamino, bedeutet; und R₃ Carboxy oder in erster Linie 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

18. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl oder in zweiter Linie C₃-C₅-Alkenyl, bedeutet; X₁ für CO, ferner SO₂ steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r unabhängig voneinander für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Imidazolyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet; und X₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder X₄ und X₆ gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl, ferner Phenyl-C₁-C₄-Alkoxy carbonyl bedeutet; und R₃ Carboxy oder insbesondere 5-Tetrazolyl bedeutet t, in fr i r Form oder in Salzform.

10 19. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl oder in zweiter Linie C₃-C₅-Alkenyl bedeutet; X₁ für CO, ferner SO₂ steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r jeweils für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Imidazolyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet; und X₆ Wasserstoff bedeutet; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl, ferner Phenyl-C₁-C₄-Alkoxy carbonyl bedeutet, und R₃ Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

15 20. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl bedeutet; X₁ für CO steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der q und r für 0 und p für 1 bis 3, insbesondere für 2, stehen oder in der p und q für 1 und r für 0 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl bedeutet; X₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl bedeutet; und R₃ Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

25 21. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl bedeutet; X₁ für CO steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl bedeutet; und X₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder X₄ und X₅ gemeinsam für Tetramethylen oder Pentamethylen stehen; R₂ Carboxy, oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl bedeutet; und R₃ 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

30 22. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl bedeutet; X₁ für CO steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X₄ und X₆ gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl bedeutet; und R₃ 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

35 23. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl bedeutet; X₁ für CO steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl bedeutet; und X₅ Wasserstoff bedeutet; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl bedeutet; und R₃ 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

40 24. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

25 25. N-(2-Carboxy-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

26. N-(2-Carboxy-2-ethyl-but-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

50 27. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

28. N-(1-carboxycyclohexyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

55 29. (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, N-(2-Hydroxyethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-but-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 5 N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 10 N-(2-carboxy-2-methyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin
 in oder
 15 (S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, jeweils in freier Form oder in Salzform.

15 30. N-Carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[1-Carboxy-2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 20 N-[2-(4-Fluorophenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[2-(4-Fluorophenyl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 25 N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-amin,
 N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorophenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-amin,
 (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,
 (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-yl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,
 (R)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 30 (1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 35 (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 40 (S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (R)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 45 N-(2-Methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Benzylxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Benzylxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 50 i-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 55 N-(1-Carboxy-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 60 N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(8-Hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Methansulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

5 N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 10 cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 15 (S)-N-(1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 20 N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxo-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 25 N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoyl-amin,
 (S)-N-[3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin,
 N-(2-Acetylaminooethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 30 N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-Butyloxycarbonyl-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 35 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Methyl-2-morpholin-4-ylcarbonyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 40 N-(1-Carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(1-Carboxy-1-ethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(5-Amino-1-carboxy-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 45 N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(
 thyl)-amin,
 N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-a
 50 min,
 N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 55 (S)-N-(2-M thyl-1-methylaminocarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmet
 hyl]-amin,
 (S)-N-(1-Dimethylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylm
 ethyl]-amin,
 (S)-N-(2-M thyl-1-morpholin-4-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylm
 ethyl]-amin,

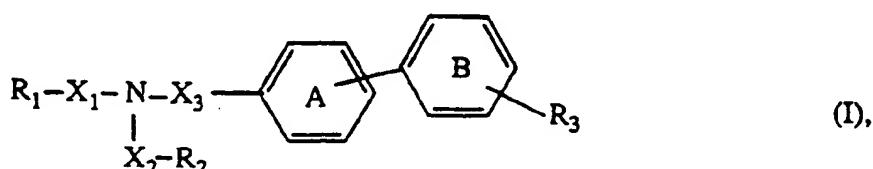
5 (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-amin,
(S)-N-(1,2-Dicarboxyethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-3-phenyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
10 (R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
15 N-Pantanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Pantanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-4-guanidino-but-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
20 N-(1-Benzylloxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
25 (S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(2-Benzylxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
30 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]-amin,
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydrochinol-1-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
35 (S)-N-(2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
(S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-(2-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin oder
40 N-(2-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
jeweils in freier Form oder in Salzform.

45 31. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 30, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

46 32. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 31, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Anwendung als Antihypertensivum.

47 33. Ein pharmazeutisches Präparat, als Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 32, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls neben üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

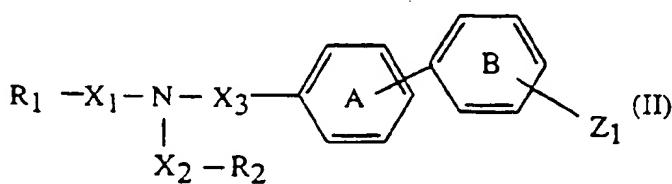
48 34. Ein antihypertensiv wirksames pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.



worin R₁ einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X, für CO, SO₂ oder -O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnet Stickstoffatom gebunden ist, steht; X₂ einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertig n cycloaliphatisch n Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zw iwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann; R₂ gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, S(O)_m-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH₂ bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X₃ einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet; R₃ Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO₃H, PO₂H₂, PO₃H₂ oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel

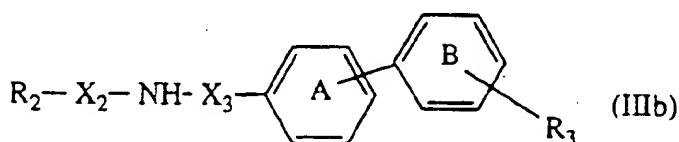
20



25

oder einem Salz davon, worin Z₁ einen in R₃ überführbaren Rest bedeutet, Z₁ in R₃ überführt oder
b) eine Verbindung der Formel R₁-X₃-OH (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel

30



35

oder einem Salz davon umsetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes Salz überführt.

36. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats gemäss Anspruch 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

37. Verfahren gemäss Anspruch 36 zur Herstellung eines antihypertensiv wirksamen pharmazeutischen Präparats gemäss Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.

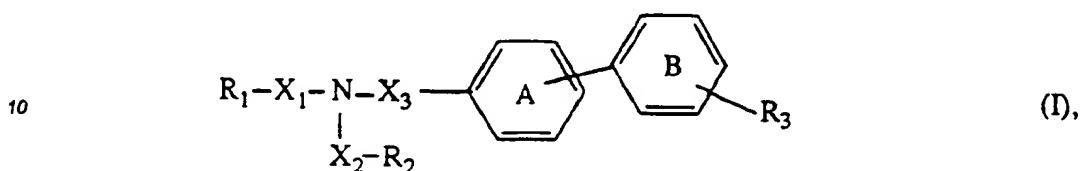
38. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 32, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats.

39. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 32, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutisch n Präparats auf nicht-chemischem Wege.

40. Verwendung einer Verbindung gemäss Anspruch 38 oder 39 zur Herstellung eines Antihypertensivums.

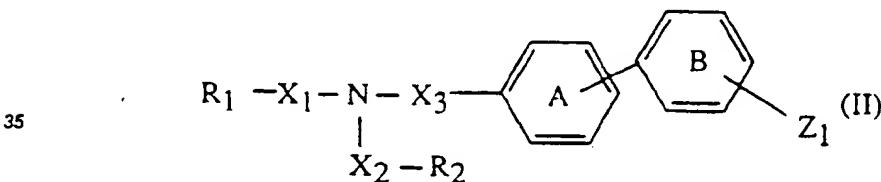
Patentansprüche für folgenden Vertragsstaaten: ES und GR

5 1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

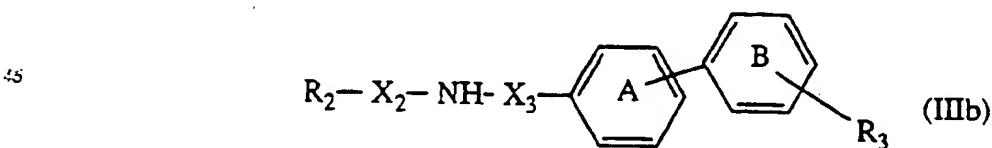


15 worin R_1 einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X_1 für CO , SO_2 oder $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann; R_2 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H -Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, $\text{S}(\text{O})_m\text{R}$, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N -substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man

30 a) in einer Verbindung der Formel



40 oder einem Salz davon, worin Z_1 einen in R_3 überführbaren Rest bedeutet, Z_1 in R_3 überführt oder b) eine Verbindung der Formel $R_1-X_1\text{OH}$ (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



50 oder einem Salz davon umsetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäß oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Gemisch von Isomeren auf trennt und das gewünschte Isomere isoliert und /oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung I in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes Salz überführt.

55 2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch

5 einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann; R₂ gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, S(O)_m-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH₂ bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X₃ einen zw. iwertig n aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet; R₃ Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO₃H, PO₂H₂, PO₃H₂ oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

10 3. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R₁ einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X₁ für CO oder SO₂ steht; X₂ einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R₂ gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, S(O)_m-R, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatisch n Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder PO_nH₂ bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X₃-CH₂ bedeutet; R₃ Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO₃H, PO₂H₂, PO₃H₂ oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

15 4. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R₁ Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet; X₁ für CO oder SO₂ steht; X₂ Alkylen oder Alkylenide bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen; R₂ Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig von inander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylenoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, S(O)_m-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder PO_nH₂ bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X₃-CH₂- bedeutet; und R₃ Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO₃H, PO₂H₂, PO₃H₂ oder Halogenalkylsulfamoyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyl-oxo, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl, in freier Form oder in Salzform.

20 5. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X₂ Alkylen oder Alkylenide bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkylenide durch C₂-C₆-Alkylen

5 überbrückt sein kann und wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carbo-
 xy, welches gegebenenfalls v restert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl,
 Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkyl oder -niederalkinyl ableitet, Carba-
 moyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylnieder-
 alkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder
 10 durch Niederalkyl, -n- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl
 oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen, oder X_2 C_3-C_7 -Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder
 Niederalkylen bedeutet; die Variablen X_1 , R_1 , R_2 , und R_3 die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen
 15 haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschließlich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

15 6. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO, SO_2 oder $-O-C(=O)-$, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht; X_2 C_1-C_{10} -Alkylen oder C_1-C_7 -Alkylen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-,
 20 Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl,
 25 in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen, das gegebenenfalls an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem Benzolring kondensiert ist, oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m-R$, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschließlich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

30 35 7. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X_1 für CO oder SO_2 steht; X_2 C_1-C_{10} -Alkylen oder C_1-C_7 -Alkylen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, $S(O)_m-R$, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO_nH_2 bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 Methylen ist; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschließlich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

40 45 50 55

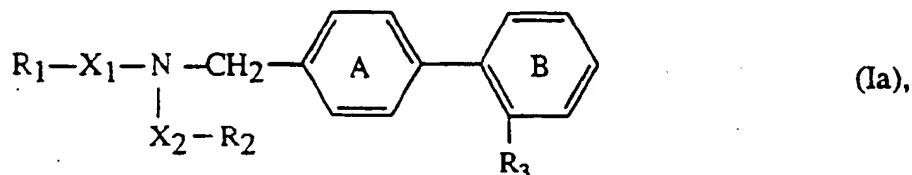
5 und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X_2 C_1 - C_{10} -Alkylen oder C_1 - C_7 -Alkylen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 10 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thieryl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkylen durch C_2 - C_6 -Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3 - C_7 -Cycloalkylen bedeutet; X_3 Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet; die Variablen X_1 , R_1 , R_2 , R_3 die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

9. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin die Variablen R_1 , X_1 , R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet und R_2 Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Amino, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Niederalkansulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy bedeutet; X_3 - CH_2 - bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

30 10. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkylen durch C_2 - C_6 -Alkylen überbrückt sein kann, oder X_2 C_3 - C_7 -Cycloalkylen bedeutet; die Variablen X_1 , X_3 , R_1 , R_2 und R_3 die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

35 11. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel

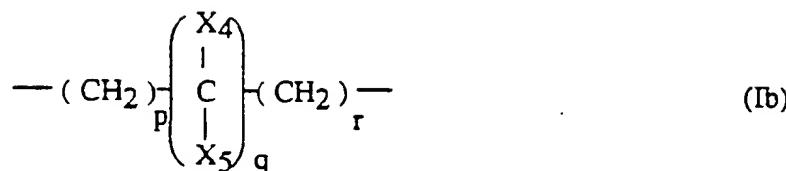


45 worin die Variablen R_1 , X_1 , X_2 , R_2 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

50 12. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin X_2 gegebenenfalls durch Hydroxy oder 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkylen durch C_2 - C_6 -Alkylen, insbesondere C_4 - C_5 -Alkylen, überbrückt sein kann, oder worin X_2 C_3 - C_7 -Cycloalkylen bedeutet; die Variablen R_1 , X_1 , R_2 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

55 13. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, wobei X_2 für die Gruppe der Formel

5



10 steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R_1 , X_1 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

20 14. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam für $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkylen, insbesondere $\text{C}_4\text{-C}_5$ -Alkylen, stehen; oder X_2 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylen, insbesondere $\text{C}_5\text{-C}_6$ -Cycloalkylen, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R_1 , X_1 und R_3 die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

30 15. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 Niederalkyl, insbesondere $\text{C}_3\text{-C}_5$ -Alkylen, oder Niederalkenyl, insbesondere $\text{C}_3\text{-C}_5$ -Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen, oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl, wie $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen, bedeutet; oder X_4 und X_5 gemeinsam $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkylen, wie $\text{C}_4\text{-C}_5$ -Alkylen, bedeuten; oder X_2 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylen, wie $\text{C}_5\text{-C}_6$ -Cycloalkylen, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie $\text{C}_2\text{-C}_5$ -Alkoxy carbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy- $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

40 16. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 Niederalkyl, insbesondere $\text{C}_3\text{-C}_5$ -Alkylen, oder Niederalkenyl, insbesondere $\text{C}_3\text{-C}_5$ -Alkenyl, bedeutet; X_1 für CO oder ferner SO_2 steht; X_2 für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X_4 gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen, oder Phenyl bedeutet; und X_5 Wasserstoff oder Niederalkyl, wie $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylen, bedeutet; R_2 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie $\text{C}_2\text{-C}_5$ -Alkoxy carbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxycarbonyl, Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl, wie $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy- $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, bedeutet; und R_3 Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

50 17. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R_1 Niederalkyl, ins-

5 besondere C₃-C₅-Alkyl, oder ferner Niederalkenyl, insbesondere C₃-C₅-Alkenyl, bedeutet; X₁ für CO oder ferner SO₂ steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für eine ganze Zahl von 1 bis 8 und q sowie r für 0 stehen; R₂ Hydroxy, Niederalkoxy, wie C₁-C₄-Alkoxy, Phenylniederalkoxy, wie Phenyl-C₁-C₄-alkoxy, Phenoxy, Niederalkanoylamino, wie C₁-C₄-Alkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino, wie Phenyl-C₁-C₄-alkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, wie C₁-C₄-Alkansulfonylamino, bedeutet; und R₃ Carboxy oder in erster Linie 5-Tetrazolyl bedeutet; w bei (hetero-)aromatische Rest einschliesslich der Ring A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

10

18. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl oder in zweiter Linie C₃-C₅-Alkenyl, bedeutet; X₁ für CO, ferner SO₂ steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r unabhängig voneinander für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Imidazolyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet; und X₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder X₄ und X₅ gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl, ferner Phenyl-C₁-C₄-alkoxycarbonyl bedeutet; und R₃ Carboxy oder insbesondere 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

15

19. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl oder in zweiter Linie C₃-C₅-Alkenyl, bedeutet; X₁ für CO, ferner SO₂ steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r jeweils für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl oder Imidazolyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet; und X₆ Wasserstoff bedeutet; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl, ferner Phenyl-C₁-C₄-alkoxycarbonyl bedeutet; und R₃ Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

20

20. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl bedeutet; X₁ für CO steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der q und r für 0 und p für 1 bis 3, insbesondere für 2, stehen oder in der p und q für 1 und r für 0 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl bedeutet; X₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl bedeutet; und R₃ Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

25

21. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl bedeutet; X₁ für CO steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl bedeutet; und X₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder X₄ und X₅ gemeinsam für Tetramethylen oder Pentamethylen stehen; R₂ Carboxy, oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl bedeutet; und R₃ 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

30

22. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl bedeutet; X₁ für CO steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X₄ und X₆ gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl bedeutet; und R₃ 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

35

23. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R₁ C₃-C₅-Alkyl bedeutet; X₁ für CO steht; X₂ für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X₄ C₁-C₄-Alkyl bedeutet; und X₅ Wasserstoff bedeutet; R₂ Carboxy oder C₂-C₅-Alkoxy carbonyl bedeutet; und R₃ 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

40

24. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

45

25. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von N-(2-Carboxy-2,2-tetramethylenethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

50

26. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von N-(2-Carboxy-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

55

27. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

28. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von N-(1-carboxycyclohexyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

5 29. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von (S)-N-(1-Carboxy thyl)-N-pantanoyl-N- [2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Hydroxyethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 10 N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-but-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 15 N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-carboxy-2-methyl-propyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 20 N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin oder
 (S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, jeweils in freier Form oder in Salzform.

25 30. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von N-Carboxymethyl-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Methoxycarbonylethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[1-Carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 30 N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pantanoyl-amin,
 35 N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pantanoyl-amin,
 (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-N-pantanoyl-amin,
 (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-yl-ethyl)-N-pantanoyl-amin,
 (R)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 40 (1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-but-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-but-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 45 (S)-N-(1-Methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 50 (S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (R)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Methoxyethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 55 N-(2-Benzylxyethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Benzylxyprop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Carboxy thyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(1-Carboxy-1-methyl-ethyl)-N-pantanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

5 N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 10 N-(8-Hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Methansulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 15 N-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmeth
 yl]-amin,
 N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(3-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 20 cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[2-(2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-
 5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 25 (S)-N-[1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methyl-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5
 -yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-
 amin,
 30 N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxo-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl
]-amin,
 N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 35 N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N
 -pentanoyl-amin,
 (S)-N-[3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-
 amin,
 40 N-(2-Acetylaminooethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmeth
 yl]-amin,
 N-(2-Benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylme
 thyl]-amin,
 45 (S)-N-Butyloxycarbonyl-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-
 amin,
 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-
 amin,
 50 N-(2-Diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylme
 thyl]-amin,
 N-(2-Methyl-2-morpholin-4-ylcarbonyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-
 amin,
 N-(1-Carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-(1-Carboxy-1-ethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 55 (S)-N-(5-Amino-1-carboxy-p-
 nt-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,
 N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmet
 hyl]-amin,
 N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-am
 in,
 N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-a

5 min,

5 N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonylethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-(2-Methyl-1-methylaminocarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

10 (S)-N-(1-Dimethylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-(2-Methyl-1-morpholin-4-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

15 (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin,

(S)-N-(1,2-Dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-(1-Carboxy-3-phenyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

20 (R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-Pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-Pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

25 (S)-N-(1-Carboxy-4-guanidino-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-(1-Benzylloxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

30 (S)-N-(1-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

35 (S)-N-(2-Benzylxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]-amin,

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

(S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydrochinol-1-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

40 (S)-N-(2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

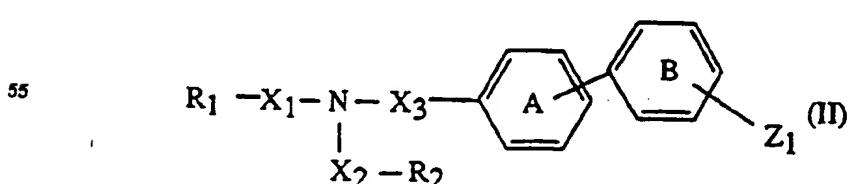
(S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-(2-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

45 N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin oder

N-(2-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, jeweils in freier Form oder in Salzform.

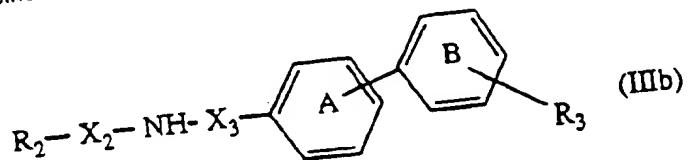
50 31. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man
a) in einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon, worin Z₁ einen in R₃ überführbaren Rest bedeutet, Z₁ in R₃ überführt oder

b) eine Verbindung der Formel $R_1-X_{10}H$ (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel

5

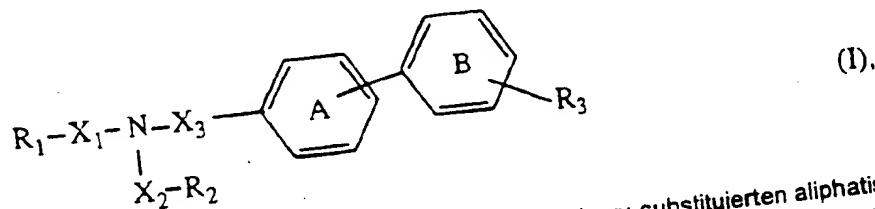


10

oder einem Salz davon umsetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in pharmazeutisch verwendbarer Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auf trennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung I in in pharmazeutisch verwendbares Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches pharmazeutisch verwendbares Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes pharmazeutisch verwendbares Salz überführt und eine auf diese Weise erhaltene Verbindung der Formel

15

20



25

30

worin R_1 einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; X_1 für C_6H_5 SO_2 oder $-O-C(=O)-$, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingeschlossene Stickstoffatom gebunden ist, steht; X_2 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidin, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann; R_2 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridin, gegebenenfalls verethertes Hydroxy, $S(O)_m-R$, wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder ein aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X_3 einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R_3 Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO_3H , PO_2H_2 , PO_3H_2 oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ring B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in pharmazeutisch verwendbarer Salzform, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

35

40

32. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung, erhältlich gemäß einem der Ansprüche 1 bis 30, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Stoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

45

33. Verfahren gemäß Anspruch 31 oder 32 zur Herstellung eines antihypertensiv wirksamen pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff

34. Verwendung einer Verbindung, erhältlich gemäß einem der Ansprüche 1 bis 30, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats.

50

35. Verwendung einer Verbindung, erhältlich gemäß einem der Ansprüche 1 bis 30, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats, chemischem W gegeben.

36. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 34 oder 35 zur Herstellung eines Antihypertensiv wirksamen pharmazeutischen Präparats.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 91810098.3
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
A	<u>EP - A2 - 0 253 310</u> (E.I. DU PONT DE NEMOURS) * Zusammenfassung; Beispiele 85-182; Ansprüche; Seiten 277-288 * -- <u>EP - A2 - 0 148 752</u> (G.D. SEARLE) * Zusammenfassung; Beispiele 17,18 * ----	1.11. 31-40 1.31	C 07 D 257/04 C 07 C 233/47 C 07 C 231/00 C 07 D 233/64 A 61 K 31/41 A 61 K 31/195
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.)
			C 07 D 257/00 C 07 C 233/00 C 07 C 231/00 C 07 D 233/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche		Prüfer
WIEN	03-06-1991		KÖRBER
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offendarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			
E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument			
& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			